

**ZUR FRAGE DER VIRUSGENESE
LYMPHOPROLIFERATIVER
ERKRANKUNGEN DER HAUT**

Dagmar Schürmann

München 1986



Digitized by the Internet Archive
in 2026

Aus der Dermatologischen Klinik und Poliklinik
der Universität München

Direktor: Prof.Dr.med.Dr.h.c.O.Braun-Falco

ZUR FRAGE DER VIRUSGENESE LYMPHOPROLIFERATIVER

ERKRANKUNGEN DER HAUT

Dissertation

zum Erwerb des Doktorgrades der Medizin
an der Medizinischen Fakultät der
Ludwig-Maximilians-Universität zu München

vorgelegt von

Dagmar Schürmann
aus München

1986

Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät

der Universität München

Berichterstatter: Prof. Dr. med. G. Burg

Mitberichterstatter: Prof. Dr. med. Dr. h. c. O. Braun-Falco

Dekan: Prof. Dr. med. W. Spann

Tag der

mündlichen Prüfung: 03. Februar 1987

Abkürzungen:

ATL	adult T-cell leukemia
ATLV	adult T-cell leukemia virus
CTCL	cutaneous T-cell lymphoma
HTLV	human T-cell lymphoma-leukemia virus
TLCL	T-cell lymphosarcoma-cell leukemia
TCGF	T-cell growth factor

1	EINLEITUNG	3
2	MATERIAL UND METHODE	7
2.1	Patienten	7
2.2	Methode	8
3	ERGEBNISSE	10
3.1	Klinisches Bild und Krankheitsverlauf der ATLV-positiven Lymphom-Patienten	11
4	DISKUSSION	14
4.1	Pathogenese maligner Lymphome	14
4.2	Onkoviren	16
4.2.1	Morphologie der Onkoviren	16
4.2.2	Hinweise für die Onkogenese durch Onkoviren	17
4.2.3	Bedeutung der Onkoviren bei Leukämien und Lymphomen	18
4.2.4	Eigenschaften des adulten T-Zell-Leukaemia- Virus (ATLV) bzw. des humanen T-Zell- Leukaemia-Virus (HTLV)	19
4.2.5	Bedeutung der Onkoviren bei kutanen T-Zell-Lymphomen	19
4.2.6	Rolle der Langerhans-Zellen bei der viralen Infektion maligner Lymphome	20
4.2.7	Beziehung der malignen kutanen Lymphome zu AIDS (Acquired Immune Deficiency Syndrome)	21
4.2.8	Kaposi Sarkom und Neoplasien des lymphoretikulären Systems	23
4.2.9	Kaposi Sarkom und kutane T-Zell-Lymphome	24
4.3	Maligne T-Zell-Lymphome der Haut	25
4.3.1	Mycosis fungoides	25
4.3.2	Sézary-Syndrom	27
4.3.3	Pagetoide Retikulose	28
4.3.4	Adulte T-Cell-Leukaemia (ATL und T-Lympho- Sarcoma Cell-Leukaemia (TLCL)	29
4.4	Ätiologie der kutanen Lymphome der Haut unter besonderer Berücksichtigung der MF	31

4.4.1	Genetische Faktoren, Umwelteinflüsse und Traumen	31
4.4.2	Immunologische Aspekte maligner Lymphome	32
4.4.3	Bakterielle Ätiologie maligner Lymphome	32
4.4.4	Virale Ätiologie maligner Lymphome	32
4.4.4.1	Zur Frage einer Virus-Ätiologie Vermutungen und Hypothese	33
4.4.4.2	Mikromorphologische, biochemische, serologische und experimentelle Befunde	34
4.4.5	Epidemiologie des ATL- bzw. HTLV	40
4.4.5.1	Epidemiologie in Japan	40
4.4.5.2	Epidemiologie in Amerika	41
4.4.6	Übertragung des Virus	41
4.4.7	Antikörper gegen Adult T-cell Leukaemia virus und Human T-cell leukaemia virus	42
4.4.8	Kutane T-Zell-Lymphome und ATL- bzw. HTLV	43
4.4.9	Etablierung von Zell-Linien	46
5	AUSBLICK	49
6	ZUSAMMENFASSUNG	52
7	LITERATUR	56

1 EINLEITUNG

Die malignen Lymphome der Haut stellen eine Gruppe neoplastisch proliferativer Erkrankungen dar, deren Einteilung unter dem Einfluß ständig neuer wissenschaftlicher Erkenntnisse einem dauernden Wandel unterworfen ist.

Immer noch bestehen seit der ersten Beschreibung durch ALIBERT (zitiert nach BREMER-ANDERSON (37)) Unstimmigkeiten, welche Art Erkrankung zum Beispiel die Mycosis fungoides eigentlich darstellt. Einige Autoren meinen, daß es sich um primär entzündlich-granulomatöse Veränderungen handelt (8, 38, 43, 81, 148, 194, 195, 197, 223, 279). Andere sehen wiederum in den malignen Lymphomen einen primär neoplastischen Vorgang (51, 52, 80, 82, 119, 127, 183).

Wieder andere vermuten beides gleichzeitig (262) oder, daß aus dem entzündlichen Geschehen später eine neoplastische Entartung folgt (11, 17, 59, 142, 262). BURG und BRAUN-FALCO (42) und BRAUN-FALCO et al. (36) bezeichnen die MF als maligne Neoplasie des lymphatischen Systems.

Die Annahme, daß Onkornaviren in der Ätiologie der malignen Lymphome eine Rolle spielen könnten, resultierte aus der Isolierung von animalischen Tumor-Viren, die in praktisch allen Tierspezies nachgewiesen werden konnten, z.B. das Hühner-Leukose-Virus bei Mäusen (BITTNER 1936) und das Mäuse-Leukämie-Virus (GROSS 1951, zit. nach 86). 1958 wurden erstmals humane Virus-Partikel durch DMOCHOWSKI (63) entdeckt.

1972 erbrachten SPIEGELMANN und GALLO (188) den Nachweis humaner Tumor-Viren bei Patienten mit Lymphomen und Leukämien. 1980 waren es POIESZ et al. (203) in den USA und MIYOSHI (174) im gleichen Jahr in Japan, die mit Hilfe von Langzeit-Zell-Linien das Retrovirus HTLV (human T-cell lymphoma-leukemia virus) bzw. ATL (adult T-cell leukemia virus) isolieren konnten.

Seit 1980 werden T-Zell-Lymphome mit den ATL- bzw. HTLV-Viren in Verbindung gebracht. Gerade im süd-japanischen Raum, wo die Adulte T-Zell-Leukämie (ATL) von hohem Malignitätsgrad epidemisch auftritt, wurden für deren Genese Retroviren vom C-Typ verantwortlich gemacht (109, 121, 140, 278).

Unabhängig davon wurden hauptsächlich im Karibischen Raum bei Patienten mit der gleichen Erkrankung - der T-Lymphosarkom-Zell-Leukämie - Antikörper gegen dieses Virus gefunden (26, 89, 131, 204, 207). Es stellt sich die Frage, welche Rolle diese Viren bei den kutanen malignen Lymphomen - wie Mycosis fungoides, dem Sézary-Syndrom und der Pagetoiden Retikulose spielen.

Schon lange nahmen KUSNITZKY (148) und STRATTON (248) ein virales Antigen an, bis VAN DER LOO et al. (160) C-Partikel in den Langerhans Zellen bei Patienten mit MF und auch beim Sézary-Syndrom entdeckten. 1980 waren es POIESZ et al. (203), die aus den Zellen von einem MF- und einem Sézary-Patienten das HTLV-Virus isolieren konnten.

LANGE-WANTZIN et al. (151) untersuchten 68 Patienten mit MF, Sézary-Syndrom und lymphomatoider Papulose, wovon von 4 MF-Patienten im Stadium III 2 Antikörper gegen HTLV aufwiesen, von 40 MF-Patienten im Stadium I 7 und von 4 Patienten mit lymphomatoider Papulose 1.

Eine wichtige Rolle bei den malignen Lymphomen spricht man den Langerhans-Zellen zu, die durch persistierende Stimulation mit viralem Antigen eine vermehrte - durch Interleukin-1-Ausschüttung bedingte - Stimulation von T-Lymphozyten hervorrufen (160, 192, 225, 227).

Eine weitere Frage betrifft die mögliche Beziehung der malignen Lymphome zum Acquired Immune Deficiency Syndrome (AIDS), da beide Virus-Arten Ähnlichkeiten aufweisen und auch bei beiden Krankheitsgruppen Antikörper gegen HTLV-I nachgewiesen werden konnten (221).

Schließlich erfolgt noch eine Gegenüberstellung des bei den AIDS vorkommenden Kaposi-Sarkoms zu den übrigen malignen Lymphomen und die Möglichkeit des gleichzeitigen Vorkommens zweier Neoplasien bei einem Patienten.

Die Ätiologie der kutanen Lymphome ist bisher nicht geklärt. Viele Autoren sehen den genetischen Faktor als Ursache für die Entstehung der malignen Lymphome (2, 22, 25, 39, 59, 76, 102, 113, 142, 186, 209, 218, 224, 233, 239, 241, 243, 266). Teils nimmt man an, daß die malignen T-Zell-Lymphome durch chronische, antigene Stimulation des Immunsystems verursacht werden (36, 100, 191, 222, 235, 239, 245), teils

diskutiert man schon seit langem eine infektiöse Genese. Sehr früh wurde eine bakterielle Ätiologie angenommen (29, 38, 45, 81, 158, 159, 261), besonders aber wurde die Möglichkeit einer Virusinfektion diskutiert.

Ziel dieser Arbeit war es, Seren von Patienten unserer Klinik mit kutanen T-Zell-Lymphomen, kutanen B-Zell-Lymphomen, Ekzemen, Psoriasis und Lues auf das Vorhandensein von ATLV-Antikörpern mit dem ELISA-TEST (enzyme linked immunosorbant assay) mit ATL-Viren als Antigen zu untersuchen und an Hand dieser Untersuchungen die mögliche ätiologische Bedeutung von Retroviren für die Pathogenese maligner Lymphome der Haut zu diskutieren.

2 MATERIAL UND METHODEN

2.1 Patienten

Im Rahmen dieser Arbeit wurden insgesamt 77 Serien von Patienten der Dermatologischen Klinik der Universität München aus der Zeit von 1978 - 1983 untersucht.

Hierbei handelt es sich bei den 43 kutanen malignen Lymphomen um 6 B-Zell-Lymphome, 34 T-Zell-Lymphome, davon 17 Patienten mit Mycosis fungoides sowie um 3 Patienten mit lymphomatoider Papulose. Außerdem wurden 20 Patienten mit Ekzemen und Psoriasis und 14 Lues-Patienten als Kontrollgruppe untersucht.

Bei den B-Zell-Lymphomen handelte es sich um 3 Männer und 3 Frauen mit einem Durchschnittsalter von 67,9, bei den T-Zell-Lymphomen um 22 Männer und 12 Frauen mit einem Durchschnittsalter von 59,5 und bei den lymphomatoiden Papulosen um 3 Männer mit einem Durchschnittsalter von 59,6 (Tabelle 1).

Von den insgesamt 34 Patienten mit kutanen T-Zell-Lymphomen waren 17 an Mycosis fungoides erkrankt. Hierbei handelte es sich um 11 Männer und 6 Frauen mit einem Durchschnittsalter von 62,6.

Tab. 1

Diagnose	m/w	Anzahl	Durchschnittsalter
B-Zell-Lymphome	m	3	68,6
	w	3	67,3
T-Zell-Lymphome	m	22	57,9
	w	12	61,2
davon MF	m	11	59,8
	w	6	65,5
Lymphomatoide Papulose	m	3	59,6
Kutane Lymphome insgesamt 43			

2.2 Methode

Bei unseren Untersuchungen wurde der Enzyme Linked Immuno-Sorbant Assay (ELISA) verwendet.

Als ATL V-positiv wurde die Untersuchung bezeichnet, wenn das Substrat sich bei einer Optischen Dichte von 486 nm orange verfärbte, als negativ, wenn das Substrat keinerlei Verfärbung zeigte.

ELISA für HTLV/ATLV

1 Mikrotiterplatte coaten: Virusaufarbeitung 1:250 mit Carbonatpuffer (0,1 M ph 9,5) verdünnen. Je 50 µl pro Nöpfchen in feuchter Kammer bei Raumtemperatur über Nacht coaten.

- 3 x mit PBS waschen.

2. 1 h mit Schweinehautgelantine (5 mg/ml) bei Raumtemperatur in feuchter Kammer inkubieren.
- Gelantine absaugen.
3. Patientenserum 1:100 mit PBS + 3 % Tween 20 + 2 % Schafserum verdünnen. Je 50 µl pro Näpfchen 2 h bei Raumtemperatur in feuchter Kammer inkubieren.
- waschen: 1 x mit Schweinehautgelantine
2 x mit PBS + 3 % Tween 20
3 x mit PBS
4. Peroxidase-konjugiertes anti-humanes F(ab)₂-Fragment Ig G 1:1500 mit PBS + 3 % Tween 20 + 2 % Schafserum verdünnt; je 50 µl pro Näpfchen 1 - 4 h in feuchter Kammer bei Raumtemperatur inkubieren.
- waschen: 2 x mit PBS + 3 % Tween 20
2 x mit PBS
2 x H₂O bidest.
5. Substrat OPD: 10 mg OPD
10 ml Phosphatpuffer (0,1 M, ph 6,0)
10 µl H₂O₂
je 100 µl pro Näpfchen 15 Min. bei 37 Grad im Dunkeln in feuchter Kammer inkubieren.
- Abstoppen der Reaktion mit je 100 µl 1 N HCL.
- Ablesen der OD bei 486 nm.

3. ERGEBNISSE

Untersucht wurden Seren von Patienten mit malignen kutanen B-Zell-Lymphomen, T-Zell-Lymphomen, mit lymphomatoiden Papulosen, Ekzemen und Psoriasis sowie Lues.

Insgesamt wurden 77 Seren getestet, deren Aufschlüsselung in Tabelle 2 dargestellt ist.

Tab. 2

Nachweis von ATLV-Antikörpern bei
43 Patienten mit kutanen Lymphomen
und Kontrollpatienten

Patienten	Anzahl insges.	Positiv gegen ATLV abs. / %	
B-Zell-Lymphome	6	1*	17
T-Zell-Lymphome	34	1**	3
Lymphomatoide Papulose	3	1	33
Lues	14	2	14

* zentroblastisch/zentrozytisches Lymphom

** Mycosis fungoides

Bei unseren Untersuchungen konnten wir feststellen, daß von 34 T-Zell-Lymphomen 1 Mycosis fungoides-Patient gegen ATLV positiv war, aber auch 1 B-Zell-Lymphom-Patient (zentroblastisch/zentrozytisches Lymphom mit Übergang in zentroblastisches Lymphom), 1 Patient mit lymphomatoider Papulose und 2 Lues-Patienten.

3.1 Klinisches Bild und Krankheitsverlauf der ATLV-positiven Lymphom-Patienten

Patient A.Z., 45 Jahre alt

Diagnose: Lymphomatoide Papulose

Juni 1980: submental eine reiskorngroße, relativ frische Papel. Lymphknoten frei.

April 1981: zwei stecknadelspitzkopfgroße angiomatöse Papeln im Gesicht.

September 1982: Gesicht überwiegend frei. Kleine Papeln am Knie links, sonst kleine Papeln in Rückbildung an den Füßen.

Histologie Oktober 1982: dichtes lymphohistiozytäres Infiltrat im oberen Korium mit einem sehr starken pagetoiden Epidermotropismus wie bei pagetoider Retikuloze, insbesondere die intraepidermal gelegenen Zellen sind relativ groß im Sinne von Lymphoblasten.

Beurteilung: ungewöhnliches Bild bei bekannter Lymphomatoider Papulose.

März 1983: Plattenartiges, MF-artiges Infiltrat rechte Axillarfalte. Lymphknoten o.B.

Der Patient kam nicht mehr zur Kontrolluntersuchung.

Patient G.P., 61 Jahre alt
Diagnose: Mycosis fungoides

Seit bereits 1950 kam es allmählich und schubweise zur Ausbreitung ekzematöser Läsionen in Form von zeitweise auftretenden Rötungen auf das gesamte Integument.

Juli 1979 diffuse erythemapapulo-squamöse, unscharf begrenzte und stellenweise infiltrierte, mäßig ödematöse Herde am gesamten Integument mit Beteiligung des Gesichtes und Rückens.

Histologie Oktober 1980: vereinbar mit der klinischen Diagnose MF, wenngleich sich in den vorliegenden Schnitten nicht das typische, voll ausgeprägte Bild darstellt.

Nachdem zusätzlich ein occipital münzgroßes Infiltrat aufgetreten war und die bis dahin durchgeführte topische Behandlung die doch sehr ausgedehnten Hautveränderungen nicht beeinflussen konnte, wurde mit einer zytostatischen Therapie mit Leukeran 2 x 2 mgr/die und Urbason 8 mgr. jeden 2. Tag begonnen. Außerdem erhielt Patient 2 x wöchentlich PUVA-Bestrahlungen (1983 bis 1984).

Juni 1984: Rückbildung des Infiltrats am Hinterkopf. Lymphknoten frei.

Patient S.B., 53 Jahre alt

Diagnose: B-Zell-Lymphom (zentroblastisch/zentro-
zytisch)

Seit Juni 1982 besteht bei dem Patienten eine symptom-
lose Schwellung am rechten Unterschenkel.

Histologie 1982: ausgeprägtes Infiltrat von B-Zell-
Muster. Der größte Teil des Infiltrates zeigt Zentro-
blasten mit zahlreichen Mitosen.

Beurteilung: Malignes Lymphom mittleren Malignitäts-
grades ausgehend von den Zentrum-Zellen.

Von November 1982 bis zum Juni 1984 wiederholtes Auf-
treten halbkugelförmiger, erhabener lividroter Tumoren,
die unter der Behandlung von 5 x Coblan und Cobalt-
Bestrahlungen (60 Gamma) zur Rückbildung gebracht
werden konnten.

Nach 1984 kam der Patient nicht mehr zur Kontrollunter-
suchung.

4. DISKUSSION

4.1 Pathogenese maligner Lymphome

Immer noch bestehen - fast 200 Jahre nach der ersten Beschreibung durch Jean Lucus ALIBERT - Unklarheit über die Natur der MF und darüber, ob es sich um eine primär entzündlich-granulomatöse oder um eine primär neoplastische Affektion handelt.

Im Jahre 1925 schrieb FRASER (79): "Drei Interpretationen sind möglich: 1. die Läsionen sind ihrer Natur nach entzündlich von Anfang bis zum Ende. 2. Die Läsionen sind entzündlich in den frühen Stadien und werden später neoplastisch. 3. Die Läsionen sind neoplastisch von Anfang bis zum Ende." Während er 1917 (78) noch mehr den entzündlichen Aspekt vertrat, glaubten FRASER und SCHWARTZ (80) mehr und mehr an den neoplastischen Charakter der MF. Bei TREBBIN (262) bestehen die Entzündung und der Tumor vom Beginn der Krankheit an parallel gleichzeitig, bis die tumorhaften Veränderungen überwiegen, DEGOS und TOURAINE (59) und ARZT (11) erwähnen die Umwandlungsmöglichkeit entzündlicher Affektionen in neoplastische. VESPER et al. (265) nehmen eine Proliferation gutartiger Retikulumzellen ohne neoplastische Züge an, eine Ansicht, für die es heute keinerlei Basis gibt.

Die Mycosis fungoides als primär malignen Prozeß sahen folgende Autoren an: 17, 36, 42, 51, 52, 56, 80, 82, 119, 120, 127, 142, 183, 249, als entzündliche Granulomatose hingegen 8, 10, 38, 43, 73, 78, 81, 148, 181, 194, 195, 197, 198, 217, 223, 274, 279, 280.

Nachstehend erfolgt eine zeitliche Auflistung, woraus ersichtlich ist, daß die Mycosis fungoides in den Jahren von 1893 bis 1932 vornehmlich als entzündliche Granulomatose und in den Jahren von 1932 bis 1984 als primär maligner Vorgang angesehen wurde:

Tab. 4

Pathogenetische Überlegungen zur nosologischen Stellung der Mycosis fungoides aus historischer Sicht

als entzündliche Granulomatose		als primär maligner Vorgang	
Wolf	(1893)		
Fendt	(1900)		
Riecke	(1912)		
Palthauf u. Zumbusch	(1913)		
Palthauf u. Scherber	(1914)		
Kusnitzky	(1916)		
Fraser	(1917)		
Zieler	(1924)		
Brünauer	(1925)		
Rosenthal	(1928)		
Busny	(1930)		
Ormsby	(1932)		
Moncorps u. Berger	(1932)	Symmers	(1932)
		Montgomery	(1933)
Zumbusch	(1935)		
Arzt u. Zieler	(1935)	Fraser	(1936)
		Cleveland	(1945)
		Herzberg	(1951)
Fresen	(1953)	Gabriel u. Neuhold	(1953)
		Ingram	(1956)
Aplas	(1957)	Herzberg	(1957)
Orfanos u. Stüttgen	(1963)	Clendenning et al.	(1964)
		Cyr et al.	(1966)
		Porchristow	(1967)
		Korting	(1981)
		Burg u. Braun-Falco	(1983)
		Braun-Falco et al.	(1984)

4.2 Onkoviren

Die Möglichkeit, daß ein Virus in der Ätiologie von Krebserkrankungen eine Rolle spielen könnte, wurde erstmals um die Jahrhundertwende diskutiert. 1908 waren es ELLERMAN und BANG, die das Hühner-Leukose-Virus fanden und ROUS (1911) das Hühner-Sarkom-Virus. BITTNER (1936) entdeckte in Mäusen das Mamma-Tumor-Virus und GROSS 1951 das Mäuse-Leukämie-Virus. Nach GALLO und TING (86) konnten über 100 Tumor-Viren aus verschiedenen Tier-Spezies isoliert werden, so von Fröschen, Mäusen, Katzen, Ratten, Kaninchen, Hunden, Hamstern und Affen. Nach ihm kann ein Tumor-Virus nach folgenden Kriterien so definiert werden:

1. Tumor-Induktion in vivo,
2. Transformation in vitro oder
3. Anwesenheit reverser Transkriptase und 70 S RNA im Virion.

4.2.1 Morphologie der Onkoviren

Aufgrund morphologischer Charakteristika werden die Onkoviren in A-, B- und C-Partikel eingeteilt.

B-Partikel besitzen ein exzentrisch gelagertes elektronen dichtes Nukleoid, C-Partikel ein zentrales. C-Partikel induzieren Malignome mesodermalen Ursprungs wie Leukämien und Sarkome. Reife C-Partikel haben einen Durchmesser von 100 - 120 nm. Unter der flexiblen Virushülle liegt das Core, das von einem Kapsid mit kubischer Oberflächensymmetrie begrenzt wird.

Unter dem Kapsid liegt die Core-Membran (2, 15, 19, 49, 72, 129, 256). Die im Virion vorhandene RNS ist ein Einzelstrang und besteht überwiegend aus einer Viruskomponente, die mit 60-70 S sedimentiert (12, 30, 69, 72, 96, 129, 145, 182, 234).

Mit Hilfe der reversen Transkriptase, die im Virus-Core lokalisiert ist, wird die RNS der Tumurviren in eine komplementäre DNS umgeschrieben. Nichtonkogene RNS-Viren enthalten keine Revertase. (2, 14, 15, 53, 72, 83, 84, 85, 88, 99, 115, 118, 129, 144, 145, 156, 234, 253, 254).

4.2.2 Hinweise für die Onkogenese durch Onkoviren

Das Auffinden von Onkoviren in zahlreichen Spezies veranlaßten HUEBNER und TODARO (zit. nach ALLEN (2)) zur Entwicklung der Onkogenhypothese, in der angenommen wird, daß endogene Viren und Onkogene (d.h. genetische Informationen für maligne Transformation) in normalen Zellen vorliegen und durch Repressoren blockiert sind. Diese Onkogene können auch durch andere Viren (Helferviren), chemische Karzinogene oder ionisierende Strahlen aktiviert werden.

Erwähnenswert ist die von TEMIN aufgestellte Proto-virushypothese, die beinhaltet, daß die Normalzellen in ihren Genomen bereits das gesamte zur Transformation notwendige Informationspotential enthalten. Eine wichtige Rolle wird jedoch der Revertase zugeschrieben, die Informationsübertragungen (DNS - RNS - DNS) innerhalb einer Zelle ermöglicht.

4.2.3 Bedeutung der Onkoviren bei Leukämien und Lymphomen

Schon 1958 und 1959 entdeckten DMOCHOWSKI et al. (63, 64) Virus-Partikel bei Patienten mit Leukämien und Lymphomen.

Im Jahre 1968 differenzierten SEMAN und SEMAN (240) B- und C-Partikel. 1972 lieferten SPIEGELMAN und GALLO (188) den Nachweis von humanen Tumor-Viren, die analog zu den animalischen Sarkome und Leukämien induzieren. Diese Viren besitzen RNA und reverse Transkriptase. Die gleiche Entdeckung machten TODARO und GALLO (258).

KAPLAN et al. (134) isolierten das C-Typ RNA-Virus aus histiozytären Lymphomen.

VAN MUIJEN et al. (184) und auch WARNAAR et al. (268) sprechen von RETRAVIREN, weil sie die RNA-abhängige DNA-Polymerase - die reverse Transkriptase - enthalten.

KAPLAN et al. (135) entwickelten mit Hilfe von Zell-Linien von Patienten mit Burkitt-Lymphomen, akuten lymphoblastischen Leukämien und diffusen, undifferenzierten Lymphomen C-Typ-Viren mit reverser Transkriptase Aktivität.

Eine entscheidende Wende gelang erst, als es durch die Entdeckung des T-Zell-Wachstumsfaktors (TCGF) oder Interleukin 2 möglich geworden war, T-Lymphozyten von Gesunden oder an T-Zell-Lymphomen und T-Zell-Leukämien erkrankten Personen mit Regelmäßigkeit als Langzeit-Zell-Linien in Kultur zu etablieren. Auf diese Weise gelang es, in den Zellen von T-Zell-Lymphomen das human T-cell lympho-leukaemia virus nachzuweisen, das sich von allen bisher bekannten tierischen Retroviren unterschied und das aufgrund seiner Core Proteine dem Bovine-Leukämie-Virus am ähnlichsten ist (196).

Ähnliche Viren konnten aus den leukämischen T-Zellen von Patienten isoliert werden, die an der im süd-japanischen Raum endemischen T-Zell-Leukämie vom Erwachsenenentyp (ATL) erkrankt waren (108, 109, 174).

GALLO und REITZ (90) sowie MIYOSHI et al. (176) sehen das ATL- bzw. HTL-Virus - das in Japan und in der Karibik endemisch T-Zell-Leukämien verursacht - aufgrund seiner Beschaffenheit sowie das Vorhandensein von Antikörpern als miteinander verwandt oder sogar als identisch an.

4.2.4 Eigenschaften des adulten T-Zell-Leukaemia Virus (ATLV) bzw. des humanen T-Zell-Leukaemia Virus (HTLV)

Das ATL- bzw. HTL-Virus ist ein RNA-Retrovirus vom C-Typ aufgrund seiner 70 S RNA, der DNA-Polymerase - der reversen Transkriptase und aufgrund seiner strukturellen Core-Proteine p 19 und p 24 (26, 27, 46, 70, 89, 90, 91, 108, 132, 169, 179, 196, 203, 204, 205, 207, 213, 214, 216, 219, 220).

4.2.5 Bedeutung der Onkornaviren bei kutanen T-Zell-Lymphomen

Während KUNITZKY (148) und STRATTON (247) für die MF ein virales Agens annahmen, fanden GERLACH (98) und APLAS (6, 7, 8) Elementarkörper, die einem Virus entsprechen und mit dem Erreger der MF identisch sein können.

1963 diskutierten NASEMANN und BERBER (187) die Virusgenese der MF und ORFANOS und STÜTTGEN (194) berichteten im gleichen Jahr über den Nachweis zytoplasmatischer Einschlüsse.

1979 finden VAN DER LOO et al. (160) C-Typ-Virus-Partikel in den Langerhans-Zellen bei der MF sowie beim Sézary-Syndrom.

1980 isolierten POIESZ et al. (203) mit Hilfe von Zell-Linien HUT 102 und CTCL 3 aus den Lymphozyten eines Patienten mit MF und 1981 mit der Zell-Linie CTCL 2 von einem Patienten mit einem Sézary-Syndrom das Retrovirus H T L V .

LANGE-WANTZIN et al. (151) wiesen von 68 Patienten mit kutanen T-Zell-Lymphomen bei 10 Patienten Antikörper gegen HTLV nach, davon 9 von 44 MF-Patienten und 1 von 4 lymphomatoider Papulosen.

VON DER HELM et al. (117) fanden von 43 Lymphom-Patienten, 20 Ekzem- und 14 Lues-Patienten Antikörper gegen ATL V bei 1 MF-Patienten, 1 Patienten mit lymphomatoider Papulose, 1 Patient mit einem hochmalignen kutanen B-Zell-Lymphom und 2 Lues-Patienten.

4.2.6 Rolle der Langerhans-Zellen bei der viralen Infektion maligner Lymphome

Bei den malignen Lymphomen wird den Langerhans-Zellen große Bedeutung zugesprochen (157, 160, 161, 165, 191, 192, 225, 227, 235).

Vermehrte Aktivität zeigte sich auf eine Sensibilisierung mit 2,4-Dinitro-1-Chlorbenzol, Ferritin, Nickel-Sulphat als Ausdruck einer Kontaktallergie oder nach Inokulation mit Pockenviren (32, 185, 226, 242).

Eine Anhäufung von Langerhans-Zellen sah LISI (157) sowohl in der MF, aber auch im Lichen planus, in der Tuberculosis cutis verrucosa und in der Leishmaniasis, während er bei chronischen Ekzemen, chronischer Psoriasis und beim Morbus Darier eine Abnahme zu verzeichnen hatte.

VAN DER LOO et al. (160) und VAN DER LOO et al. (161) fanden C-Typ virus-ähnliche Partikel vor allen Dingen in den Langerhans-Zellen - eine Erfahrung, die NAGAO et al. (185) mit den Pockenviren gemacht hatte.

Da ein Retrovirus in den Zellen eines MF-Patienten gefunden und mit einem T-cell-growth factor (Interleukin 2) kultiviert wurde, nimmt MACKIE (165) an, daß nicht alle kutanen Lymphozyten-Infiltrationen bei der MF maligne T-Zell-Lymphome von Anfang an sind, sondern daß die virale Infektion in den epidermalen Langerhans-Zellen die Freisetzung von Interleukin 1 bewirke und somit zu einer fehlgesteuerten Interaktion der Langerhans-Zellen und der Lymphozyten führe. Nach Ausschüttung von Interleukin 2 durch die Lymphozyten träte dann eine Lymphozyten-Infiltration in die Dermis auf.

Nach NORRIS und LEFEBER (192) bedeutet eine persistierende Stimulation mit viralem Antigen eine Aktivierung sowohl der Langerhans-Zellen als auch der Makrophagen, die zur vermehrten Interleukin 1-Ausschüttung der T-Lymphozyten führt. Diese wiederum induziere eine Interleukin 2-Ausschüttung.

4.2.7 Beziehung der malignen kutanen Lymphome zu AIDS (Acquired Immune Deficiency Syndrome)

Seit 1980 wird in den USA, aber auch in allen Teilen der Welt gehäuft ein schleichend verlaufendes Krank-

heitsbild bei meist jüngeren Menschen beobachtet, das durch Infektionen mit opportunistischen Erregern und/oder durch maligne Neubildungen - wie das Kaposi-Sarkom - gekennzeichnet ist. Allen Patienten gemeinsam sind schwere Störungen der zellulären Immunabwehr (92, 97, 128, 146, 149, 154, 172, 206, 238, 269).

Erst 1983 wurde erwogen, daß Retroviren mit dem AIDS in Verbindung stehen könnten. Im April 1984 entdeckte die Arbeitsgruppe um GALLO (92) den als HTLV III bezeichneten Erreger, der die Core-Proteine p 24 und p 55 sowie die reverse Transkriptase enthält und morphologisch ein Typ-D-Retrovirus ist.

Antikörper gegen HTLV III wiesen nach: 48, 68, 94, 116, 125, 147, 270. HTLV I-spezifische Antikörper konnten nur bei wenigen AIDS-Patienten gefunden werden (221). Obgleich HTLV-I-spezifische Antikörper bei AIDS-Patienten mehr anzutreffen sind als bei der gesunden Bevölkerung, kann HTLV I mit dieser Krankheit nicht in Verbindung gebracht werden, Hier könnte es sich um eine zufällige Infektion mit HTLV I handeln oder um eine Kreuzreaktion mit HTLV-III. HTLV II ist auch in der Lage, in vitro eine T-Zell-Proliferation zu induzieren. KALYANARAMAN (133) et al. (133) berichten über die Isolation des HTLV II aus den Zellen eines Patienten mit einer Haarzell-Leukämie, TEDDER et al. (252) erwähnen Drogenabhängige, wovon 3 von 113 Fällen HTLV-II Antikörper aufwiesen.

Nach AOKI et al. (5) sind Fälle von AIDS in Japan kaum bekannt. Sie berichten über zwei Patienten mit Antikörpern gegen HTLV I und III, einer der Patienten mit einem möglichen Pre-AIDS.

Nach MARWICK und CHECK (170) ist die Durchseuchung der an AIDS Erkrankten mit Lues und Hepatitis B sehr hoch, auch mit dem Cytomegalie-Virus (CMV) und mit dem Ebstein-Barr-Virus.

VON DER HELM et al. (117) wiesen bei den untersuchten 43 Lymphom-Patienten bei 2 Lues-Patienten Antikörper gegen HTLV I auf, so daß angenommen werden kann, daß bei diesen risikoreichen Patienten eine zusätzliche Infektion mit HTLV I stattgefunden hat.

4.2.8 Kaposi Sarkom und Neoplasien des lymphoretikulären Systems

Nach MALKINSON und STONE (166) sind Lymphoblastome und Herpes Zoster, nach TEMPLETON (255) weitere Neoplasien, nach FEUERMAN und POTRUCH-EISENKRAFT (74) Varicosis, Diabetes, Hypertonus und andere Neoplasien des retikulo-endothelialen Systems, nach BEYLOT et al. (21) maligne Lymphome, nach SAFAI et al. (239) Neoplasien, besonders des lymphoretikulären Systems, nach DIGIOVANNA und SAFAI (62) Diabetes, Anämien und andere Neoplasien, nach ULBRIGHT und SANTA CRUZ (264) lymphoproliferative, hämatologische und andere Neoplasien und nach MANSELL (167) Lymphome mit dem Kaposi-Sarkom so so gut wie immer verbunden.

1920 erwähnen COLE und CRUMP (55) die Koexistenz des idiopathischen haemorrhagischen Kaposi-Sarkoms mit einer chronisch-lymphatischen Leukämie. WOLF (273) und BEUREY et al. (20) berichten über das gemeinsame Auftreten des Kaposi-Sarkoms mit dem Morbus Hodgkin, HOCKING et al. (122) einer

Haarzell-Leukämie mit einem Kaposi, wobei die Haarzell-Leukämie zuerst da war und MASCRET et al. (171) über eine Haarzell-Leukämie nach einem seit 15 Jahren bestehenden Kaposi-Sarkom.

Weiter erwähnen RYWLIN et al. (228) den Fall eines lymphomartigen Erscheinungsbildes eines Kaposi-Sarkoms mit Hypergammaglobulinämie, Lymphadenopathie, Hepatosplenomegalie und ETTINGER et al. (71) einer Patientin mit multiplen Myelomen im Sinne eines Plasmozytoms.

4.2.9 Kaposi Sarkom und kutane T-Zell-Lymphome

1933 berichten LANE und GREENWOOD (150) über die erste Beobachtung eines Falles einer Mycosis fungoides und dem haemorrhagischen Kaposi-Sarkom bei demselben Patienten.

BIGGAR et al. (23) sehen in ihrer Studie über das Auftreten des Kaposi-Sarkoms und der MF in den USA einschließlich Puerto Rico vom Jahre 1973 - 1981 einen unerwarteten Anstieg der MF und des Kaposi-Sarkoms im Jahre 1981, besonders in der männlichen Bevölkerung von San Francisco. Da HTLV mit den AIDS und auch der MF in Verbindung gebracht werden, wirft er die Frage auf, ob die Zunahme der MF ätiologisch mit dem Ausbruch der AIDS in Zusammenhang steht.

4.3 Maligne T-Zell-Lymphome der Haut

Die klassischen T-Zell-Lymphome der Haut sind die Mycosis fungoides, das Sézary-Syndrom und die seltene pagetoide Retikulose. Daneben kann die Haut im Rahmen anderer T-Zell-Lymphome häufig mitbetroffen sein, wie z.B. bei der adulten T-Zell-Leukämie/Lymphom, dem pleomorphen T-Zell-Lymphom und anderen besonders hochmalignen meist nodalen T-Zell-Lymphomen.

4.3.1 Mycosis fungoides

Die erste Erfassung und Beschreibung des Krankheitsbildes der MF ist das Verdienst französischer Dermatologen. Die Bezeichnung "Mycosis fungoides" stammt von ALIBERT, der 1832 die mykosiden Hautgeschwülste und eine diesen vorangehenden lichenoiden Aussaat beschrieb. ALIBERT rechnete die MF zum Formenkreis der Syphilis bzw. der Frambösie (251) und stellte sie in die Gruppe der "syphiliden Dermatosen" (37). Neben des lueschen ist die tuberkulöse Genese der MF immer wieder diskutiert worden (Übersicht siehe 248).

Die MYCOSIS FUNGOIDES ist eine chronische, gewöhnlich langsam progressiv-phasenhaft verlaufende Erkrankung unbekannter Ätiologie, die von der Haut ausgeht und in erster Linie eine Hauterkrankung bleibt, in späteren Entwicklungsphasen aber auch Lymphknoten und innere Organe befallen kann.

Männer erkranken häufiger als Frauen. Das bevorzugte Alter ist das 30.-60. Lebensjahr. GOOS (100)

beschreibt eine bimodale Altersverteilung mit einem Gipfel im 30. Lebensjahr und einem zweiten Gipfel im 60.-70. Lebensjahr, bei REDMOND und RAHBARI (212) ist die Altersverteilung bei Männern um das 50.-60. Lebensjahr und bei den Frauen um das 30.-60. Lebensjahr. Die weiße Rasse ist bevorzugt. Gelegentlich ist eine großfleckige Form der Parapsoriasis das Vorstadium der MF (17, 35, 36, 37, 42, 51, 106, 143, 251).

Die klassische Unterteilung der MF nach ALIBERT und BAZIN umfaßt folgende Stadien:

- | | | |
|---------|------|---|
| Stadium | I: | praemykotisches, ekzematöses Stadium, klinisch und histologisch nicht sicher diagnostizierbar |
| Stadium | II: | Plaque- oder infiltratives Stadium, klinisch und histologisch diagnostizierbar |
| Stadium | III: | Pilzartige oder flache, meist zentral ulzerierte Tumoren mit Randwall |

In Anbetracht des späteren Lymphknoten- und Organbefalls sind folgende Stadien zu ergänzen:

- | | | |
|---------|-----|--|
| Stadium | IV: | Mycosis fungoides der Haut mit Lymphadenopathie |
| Stadium | V: | Mycosis fungoides der Haut mit oder ohne Lymphadenopathie, aber mit viszeraler Beteiligung |

Bei der MF findet sich subepidermal ein bandartiges Infiltrat aus unterschiedlich großen Lymphozyten mit zerebriformen Kernen, den Sézary- oder Lutzner-Zellen (162, 163), aus eosinophilen und neutrophilen polymorph-kernigen Leukozyten, aber auch aus zahl-

reichen Mono- und Histiozyten sowie aus Plasmazellen. Phänotypisch zeigen die Zellen überwiegend Merkmale von T-Helfer Lymphozyten ($T3^+$, $T4^+$, $T8^-$).

Eine bakterielle Ursache der MF nahmen folgende Autoren an: 29, 38, 43, 81, 158, 160, 180, 187, 189, 194, 197, 203, 240, 261, 263.

Hinweise für eine virale Genese erbrachten die Untersuchungen von VAN DER LOO et al. (160) und POIESZ et al. (203).

4.3.2 Sézary-Syndrom

1938 beschrieben SEZARY und BOUVRAIN (zit. nach 137, 138) eine Erkrankung, die durch Erythrodermie, Juckreiz, ödematöse Schwellung der Haut und Lymphknotenschwellung gekennzeichnet ist mit atypischen Zellen im peripheren Blut. Auch diese Erkrankung kann sehr uncharakteristisch unter dem Bild eines Ekzems, einer Kontaktdermatitis beginnen, um sich dann in eine Erythrodermie zu entwickeln. Hinzu kommt eine Hyperkeratose der Handteller und Fußsohlen sowie Deformierungen oder Hyperkeratose der Nägel. Geschlechts- und Altersverteilung zeigen eine Bevorzugung des weiblichen Geschlechts zwischen dem 5. und 7. Dizennium (222), nach KERL (138) und BURG und BRAUN-FALCO (42) sind bevorzugt die Männer betroffen. Das Blutbild ist in den meisten Fällen leukämisch und Leukozytenwerte über 20.000/ul.

Das histologische und zytologische Substrat stellt sich in ähnlicher Weise dar wie bei der Mycosis

fungoides, ist jedoch monomorpher. Phänotypisch zeigen die Zellen überwiegend Merkmale von T-Helfer-Zellen ($T3^+$, $T4^+$, $T8^-$).

Die bakterielle oder virale Ätiologie ist im Vergleich zur MF beim Sézary-Syndrom nur wenig diskutiert worden bis VAN DER LOO et al. (160) bei zwei Patienten Viruspartikel nachwies und POIESZ et al. (203) mit Hilfe der Zell-Linie CTCL 2 von einem Patienten mit einem Sézary-Syndrom.

4.3.3 Pagetoide Retikulose

Man unterscheidet zwei Typen der Erkrankung:

Typ I nach WORINGER und KOLOPP:

Es zeigen sich umschriebene, scharf begrenzte, erythrosquamöse, psoriasisforme, scheibenförmige Herde an den Extremitäten, die sich langsam vergrößern. Eine Lymphknoten- oder Organbeteiligung findet nicht statt.

Typ II nach KETRON und GOODMAN:

Zu finden sind multiple, hyperkeratotische Plaques, die sehr an die MF erinnern. Es besteht Neigung zur Generalisation mit Befall von Lymphknoten und inneren Organen. Die Prognose ist ungünstig.

Die Pagetoide Retikulose gehört zu den umstrittenen Krankheitsbildern, deren klinische und histologische Entität vielfach angezweifelt wird. Subepidermal erstreckt sich bandförmig angeordnet ein dichtes, mäßig kernpolymorphe, lymphoidzelliges Infiltrat mit schwammartiger Auflockerung der Epidermis und starkem Epidermotropismus.

Die Herkunft der Tumorzellen wird in der Literatur kontrovers beurteilt (1, 3, 31, 33, 34, 42, 50, 54, 60, 61, 95, 110, 111, 130, 136, 153, 155, 164, 168, 173, 193, 215, 236, 237, 259, 276).

Wahrscheinlich handelt es sich um aktivierte T-Lymphozyten in einem Mikroenviroment aktivierter Makrophagen (Kaudewitz et al., in Vorbereitung).

4.3.4 Adulte T-Cell-Leukaemia (ATL) und T-Lympho-Sarcoma-Cell-Leukaemia (TLCL)

Die ADULTE T-ZELL-LEUKÄMIE ist ein malignes pleomorphes T-Zell-Lymphom von hohem Malignitätsgrad. Sie tritt im südwestjapanischen Raum endemisch auf, vor allem an Küstenstrichen, wo die Winter warm und die Sommer feucht sind (109, 250). Als Überträger nehmen TAJIMA et al. (250) die Moskitos an, ICHIMARU et al. (126) eine Infektion in früher Kindheit mit langer Latenzzeit, aber er macht auch Bluttransfusionen dafür verantwortlich.

MIYOSHI et al. (177) und MIYOSHI et al. (178) sehen japanische Affen (*Macaca fuscata*) als möglichen Herd der Infektion an.

Das Durchschnittsalter der Erkrankten beträgt ca. 54 Jahre, die Krankheitsdauer im Durchschnitt 4,9 Monate. Der Tod tritt meistens durch den Zusammenbruch des Immunsystems mit der Folge von Lungenkomplikationen ein. Klinisch finden sich Lymphadenopathien (auch retroperitoneal), Hepatomegalien, Splenomegalien. In 50 % der Fälle bestehen Hauterscheinungen. Blutchemisch besteht eine Erhöhung von GOT, LDH, eine Hypoproteinämie und eine Hypercalcämie, ebenso eine leichte Anämie, eine Leukozytose sowie eine Thrombozytopenie.

1977 nahmen UCHIYAMA et al. (263) die Möglichkeit einer viralen Infektion an. 1980 gelang es MIYOSHI (174) erstmalig, eine T-Zell-Linie - MT-1 - aus den Lymphozyten eines an ATL erkrankten Patienten zu kultivieren, ohne daß er das ATL-Virus entdecken konnte, bis MIYOSHI et. al. (176) aus 4 Zell-Linien (MT-1 bis MT-4) elektronenmikroskopisch den Nachweis des ATL-Virus erbrachten.

Mit Hilfe der Zell-Linie MT-2, die aus humanen Knochenmarks-Lymphozyten durch Kokultivierung mit ATL-Zellen hervorging, konnten MIYOSHI et al. (179) eine permanente Infektion der MT-2-Zellen induzieren und somit den Nachweis einer großen Anzahl von Viren erbringen. Diese MT-2-Zellen wiesen dann bis zu 100 % Antikörper gegen dieses Virus auf.

1982 berichten GALLO und REITZ (90) sowie POPOVIC et al. (205) im gleichen Jahr über die Präsenz des HTL-Virus in der Japanischen Adulten T-Zell-Leukämie.

Der südwestjapanischen Adulten T-Zell-Leukämie gleichzusetzenden Erkrankung ist die T-LYMPHO-SARKOM-ZELL-LEUKÄMIE, die nicht nur im karibischen Raum vorkommt, sondern auch in anderen Teilen der Welt.

Nach CATOVSKY et al. (46) beträgt das Durchschnittsalter 21 bis 55 Jahre. Vor allen Dingen sind jüngere Schwarze betroffen.

Auch hier besteht eine Lymphadenopathie, Hepato-Splenomegalie. Auch hier ist die Überlebenszeit sehr kurz. Es besteht eine ausgeprägte Hypercalcaemie (26, 40).

1983 berichten BLATTNER et al. (27) und BUNN et al. (40) über Antikörper des HTL-Virus bei Patienten mit dieser Erkrankung. Es erhebt sich die Frage, ob dieses Virus auch mit den weniger aggressiven malignen Hautlymphomen - der MF, dem Sézary-Syndrom und der Pagetoiden Retikulose - in Verbindung steht.

1979 berichten VAN DER LOO et al. (160) und 1980 VAN DER LOO (161) über C-Typ-Virus-Partikel in der Haut und in Lymphknoten von Patienten mit MF und dem Sézary-Syndrom.

1980 waren es POIESZ et al. (203), die mit Hilfe von Zell-Linien aus den Lymphozyten eines Patienten mit einer MF und einem Sézary-Syndrom das HTL-Virus isolierten.

4.4 Ätiologie der kutanen Lymphome der Haut unter besonderer Berücksichtigung der MF

4.4.1 Genetische Faktoren, Umwelteinflüsse und Traumen

Ätiologisch werden bei den kutanen Lymphomen genetische Faktoren (25, 44, 103, 113, 186, 209, 218, 221, 241, 271), Umwelteinflüsse (2, 4, 18, 22, 24, 39, 47, 59, 76, 77, 88, 102, 124, 141, 152, 190, 224, 233, 239, 243, 266, 267) und Traumen (67, 79, 159) diskutiert.

4.4.2 Immunologische Aspekte maligner Lymphome

Neben der Virusätiologie der malignen Lymphome wird ebenbürtig die allergische Reaktion vom verspäteten Typ diskutiert (36, 75, 139, 191, 192, 229, 235, 239, 245, 246).

BIERMANN (22), WINKELMANN (272) und THULIN (257) erachten die Immunreaktion bei der MF und beim Sézary-Syndrom als normal.

BRAUN-FALCO et al. (36) sehen den Beginn der MF in einer unspezifischen zellig-proliferierenden Entzündung als Abwehrreaktion auf ein persistierendes Antigen oder auf atypisches neoplastische T-lymphoide Zellen und die sich später mit systemartiger Ausbreitung und unter Zurücktreten der entzündlichen Phänomene immer mehr wie ein malignes T-Zell-Lymphom von höherem Malignitätsgrad verhält.

4.4.3 Bakterielle Ätiologie maligner Lymphome

Eine allgemein infektiöse Genese wird von mehreren Autoren diskutiert (57, 58, 112, 142, 202, 239, 278).

Andere Autoren sprechen sich für eine bakterielle Ätiologie aus (16, 29, 38, 43, 45, 81, 101, 158, 159, 180, 189, 198, 244, 261, 281).

4.4.4 Virale Ätiologie maligner Lymphome

Eine virale Ätiologie diskutieren u.a. folgende Autoren: 2, 6, 7, 13, 15, 19, 39, 63, 64, 65, 73, 86, 87, 90, 98, 104, 105, 107, 123, 131, 132, 135, 145, 148, 160, 169, 175, 176, 179, 184, 187, 188, 194, 196, 203, 211, 214, 240, 247, 258, 262, 268.

4.4.4.1 Zur Frage einer Virus-Ätiologie Vermutungen und Hypothesen

Nach FENDT (73) gehört die MF zu den sogenannten sarcoiden Geschwülsten der Haut, die er als "eine genau umschriebene Infektionskrankheit" bezeichnet.

Im Jahre 1916 beschreibt KUSZNITZKY (148) die Klinik der MF und vermutet dafür eine virale Ursache. Er meint: "daß die Lunge vielleicht sogar der primäre Lokalisations- oder Infektionsort, die Eintrittspforte für das infizierende, noch unbekannte Agens darstellt".

1960 schreibt BERNHARD (19) über die Entdeckung von Tumurviren mit dem Elektronenmikroskop und zitiert dabei DMOCHOWSKI et al., die virusähnliche Partikel von durchschnittlich 86 nm in Lymphknoten bei einem Patienten mit einer akuten lymphatischen und einer akuten myeloischen Leukämie fanden.

GROSS (104), der bislang nur mit tierischen tumorösen Viren gearbeitet hatte, greift die Möglichkeit humaner Viren für die Ätiologie von Leukämien und Lymphomen auf, meint aber, es sei noch kein direkter experimenteller Beweis für die virale Ätiologie vorhanden.

RAUSCHER et al. (211) sind auf der Suche nach einem humanen Leukämie- und Lymphom-Virus, ebenso BRYAN et al. (39), die auf die Arbeiten von DMOCHOWSKI und BERNHARD zurückgreifen. Auch nimmt TREBBIN (262) eine virale Ätiologie der MF an.

Nach ALLEN und COLE (2) sind zwar virusähnliche Partikel in menschlichen Leukämien gefunden worden, aber auch in Zellen von Normalpersonen. Ungleich dem laboratorischen Beweis animalischer Viren sei der epidemiologische Beweis ziemlich negativ.

BAUER (15) widmet sich der Frage der Virusätiologie von malignen Lymphomen, erwähnt das Epstein-Barr-Virus, erwähnt GALLOS Isolierung der reversen Transkriptase aus menschlichen Leukämiezellen. Serologische Untersuchungen zeigten eine immunologische Verwandtschaft zwischen dem Enzym aus menschlichen Leukämie-Zellen und der reversen Transkriptase von C-Typ Viren aus Affen. Er weist dabei auf zwei Möglichkeiten hin: 1. daß entweder tierische Onkoviren auch im Menschen vorkommen oder 2. daß menschliche Onkoviren mit tierischen Viren immunologisch und in ihren Genomsequenzen nah verwandt sind.

GROSS (105) bleibt weiter auf der Suche nach humanen Viren. Für ihn existieren die C-Typ-Viren nur in Tieren. Er beschreibt die Entdeckung des EB-Virus, das für das Burkitt-Lymphom verantwortlich gemacht wird.

4.4.4.2 Mikromorphologische, biochemische, serologische und experimentelle Befunde

STRATTON (247) stellt die Frage, ob das ursächliche Agens bei der MF ein Virus oder ein Toxin sei. Er beobachtete eine 50-jährige Patientin mit MF neun Jahre lang bis zu ihrem Tod. Bei der Autopsie

wurden zusätzlich zu den kutanen Tumoren, Knoten, die den Hautinfiltrationen sehr ähnlich waren, in den Nieren gefunden. Einer der kutanen Knoten wurde emulgiert und intraperitoneal und intracerebral Mäusen injiziert, von denen einige - 10 Monate später - noduläre Infiltrationen vom leukämischen Typ in der Leber, der Milz und den Nieren aufwiesen.

GERLACH (98) erbrachte den Nachweis von Mikromyzeten in je einem Fall von Lymphogranulomatose (36-jähriger Mann) und einer Mycosis fungoides (60-jährige Frau). Nach Färbung des Präparats aus einem Lymphknoten mit Cyanochin oder Viktorialblau zeigten sich reichlich granuläre Formen von Typ der Viruselementarkörperchen.

In seiner Arbeit "Untersuchungen zur Histo- und Pathogenese der Mycosis fungoides" meinte APLAS (8) bei zwei Mycosis fungoides d'emblée-Patienten Virus-einschlußkörperchen sowie cocco-bacilloide Mikroorganismen entdeckt zu haben, die "am ehesten in die Gruppe der Rickettsien einzureihen wären und sehr wahrscheinlich den Erreger der Mycosis fungoides darstellen." 1963 diskutierte er (9) in seinen "Elektronenmikroskopischen Beobachtungen bei der Mycosis fungoides" Zelleinschlüsse viraler Art.

Während DMOCHOWSKI und GREY (63) noch Studien über mikroskopische Strukturen animalischer Leukämien betrieben mit dem Verdacht, daß auch bei humanen Leukämien eine Virusätiologie infrage kommt, konnten DMOCHOWSKI et al. (64) in Ultradünnschnitten von Lymphknoten bei 12 Patienten mit Leukämien und bei 5 Patienten mit malignen Lymphomen virusähnliche Partikel elektronenmikroskopisch nachweisen. 1965 sahen sie zusätzlich noch Mykoplasmen-Strukturen (65).

NASEMANN und BERBER (187) reichen die Aplasschen Versuche weder aus, um eine Virusätiologie noch um ein spezifisches "infektiöses Agens" nachzuweisen. Eigene licht- und elektronenoptische Untersuchungen führten nicht zur Aufdeckung virusspezifischer Strukturen.

1963 erachten ORFANOS und STÜTTGEN (194) den Nachweis zytoplastischer Zelleinschlüsse viraler Art bei zwei Patienten mit MF. Elektronenmikroskopisch entsprachen jedoch die Befunde "weder morphologisch noch entwicklungsmäßig den Rickettsien, in denen APLAS den Erreger der MF vermutet. Aber auch zu anderen elektronenmikroskopisch dargestellten dermatophilen Viren bestehen keine strukturellen Beziehungen."

VAN DER LOO et al. (160) untersuchten 7 Patienten mit MF und 2 Patienten mit Sézary-Syndrom. In 7 Hautbiopsien und 4 Lymphknoten der MF Patienten wie in zwei Hautbiopsien der Sézary-Syndrom-Patienten wurden virusähnliche Partikel vom C-Typ gefunden. Jede Hautbiopsie sowie Lymphknotenbiopsie enthielt zumindest drei virusähnliche Partikel mit einem Durchmesser von 90 nm bis 110 nm. Ultrastrukturell hatten die Partikel ein elektronendichtes Core umgeben von einer Virushülle. Die Viruspartikel waren sowohl im Zytoplasma als auch in den Vakuolen zu finden, erstaunlicherweise aber nur in den Langerhans-Zellen oder in den undeterminierten Zellen und nie in den zerebriformen mononuklearen Zellen. Bei Kontrollpersonen mit chronischen benignen Hautveränderungen wurden keine virus-

ähnlichen Partikel gefunden. Nach VAN DER LOO (161) sind die infizierten Langerhans-Zellen als chronisch stimulierendes Agens zu verstehen, das eine T-Zell-Antwort hervorruft.

Bei elektronenmikroskopischen und serologischen Untersuchungen entdeckten SEMAN und SEMAN (240) Intrazytoplasmatische Partikel bei Patienten mit Leukämien und Lymphomen. Sie differenzieren B- und C-Partikel. Letztere seien "reif" mit einem dichten Kern, umgeben von einer doppelten Membran. Er untersuchte insgesamt 80 Patienten serologisch, wobei er bei 25 % der Patienten Viruspartikel elektronenmikroskopisch nachweisen konnte und 24 Patienten, bei denen die Biopsien zu 50 % positiv waren.

WAARNER et al. (268) berichten über den elektronenmikroskopischen und biochemischen Nachweis von sogenannten Retraviren mit reverser Transkriptase und 70 S RNA in der Milz von zwei Patienten mit haematologischen Malignomen (Non-Hodgkin-Lymphom Stadium IV und einer Haarzell-Leukämie). Die Retraviren hatten einen Durchmesser von 90-130 nm. Bei drei anderen Patienten mit Myelofibrose und einer Kontrollperson waren Viren nicht nachzuweisen.

Im Jahre 1972 wird von SPIEGELMANN und GALLO (188) in der Zeitschrift NATURE berichtet, daß analog zu den Viren, die in Mäusen und Hühnern Sarkome und Leukämien verursachen, biochemisch Spuren der humanen Leukämie-RNA-Tumor-Viren mit dem Nachweis von 70 S RNA und reverser Transkriptase gefunden wurden. Genaue Angaben über Patienten fehlen.

HOPPSU-HAVU und NIKOSKELAINEN (123) fanden erhöhte Epstein-Barr-Virus-Antikörper-Titer im Serum bei allen 9 der untersuchten MF-Patienten, woraus aber nicht geschlossen werden kann, daß das EB-Virus ohne Bedeutung für die Ätiologie der MF ist.

KUFE et al. (145) wiesen bei Lymphomen biochemisch die reverse Transkriptase und die 70 S RNA nach und sprachen die Vermutung aus, daß hier eine virale Ätiologie infrage kommt. Der Untersuchung zugrunde lagen 36 Lymphome, davon 28 Morbus Hodgkin, 6 Lymphosarkome und zwei Retikulum-Zell-Sarkome.

1974 waren es GALLO et al., die den biochemischen Beweis der reversen Transkriptase und der RNA in humanen akut-leukämischen Zellen erbrachten, die charakteristisch für den C-Typ-Virus sein könnten.

VAN MUIJEN et al. (184) testeten 31 Patienten mit myelo-lymphoproliferativen Erkrankungen sowie 16 Kontrollpersonen auf die Anwesenheit reverser Transkriptase. 85 % der Untersuchten waren positiv. Ebenso wurden die Milzen von 16 Patienten mit haematologischen Erkrankungen und 5 gesunden Kontrollpersonen untersucht. Die 5 Milzen der Kontrollpersonen waren negativ, ebenso negativ waren diese von 4 Patienten mit einer Haarzell-Leukämie. Von den noch verbleibenden 12 Milzen waren 7 positiv.

KAPLAN et al. (135) fertigten Zell-Linien aus den Seren von 12 diffusen histiozytären Lymphomen, von 3 Burkitt-Lymphomen, von 2 akuten Leukämien und

3 diffusen undifferenzierten Lymphomen an. 8 von 15 Zell-Linien zeigten reverse Transkriptase-Aktivität, 2 der Zell-Linien der diffusen histiozytären Lymphome und 1 der Burkitt-Lymphome eine rege C-Typ RNA-Virus-Produktion.

HEHLMANN (114) zitiert eine Arbeit von BAXT et al. (1972) und HEHLMANN und SPIEGELMANN (1974), wo insgesamt 22 von 23 untersuchten Leukämien die 70 S-RNS sowie die reverse Transkriptase aufwiesen. Die Arbeiten von SPIEGELMANN et.al. (1972) und HEHLMANN (1977) hätten bei 43 Patienten einschließlich mit M. Hodgkin und Burkitt-Lymphomen von 52 untersuchten Lymphomen das gleiche Ergebnis gezeigt.

REITZ et al. (214) charakterisieren die Nukleinsäure-Sequenzen eines neuen C-Typ Retrovirus, das sie aus neoplastischen humanen T-Lymphozyten der Zell-Linie HUT 102 isolierten.

RHO et al. (216) definieren die reverse Transkriptase und die RNA des neuen Retrovirus HTLV aus den Zell-Linien HUT 102 und CTCL 3.

KALYANARAMAN et al. (132) bestimmen die immunologischen Eigenschaften dieses Virus, vergleichen sie mit anderen animalischen Retroviren und weisen Antikörper gegen dieses Virus (aus den Zell-Linien HUT 102, CTCL 2 und CTCL 3) nach.

OROSZIAN et al. (196) führen eine Analyse des Core-Protein p 24 des C-Typ T-Zell-Leukämie Virus durch aus den Kulturen der Patienten C.R. und M.B.

1982 stellen GALLO und REITZ (90) eine Übersichtsarbeit über die humanen Retroviren vor. Sie ver-

gleichen sie mit ihrer reversen Transkriptase-Aktivität und den Core-Proteinen p 24 und p 19 mit den Viren, die in Japan bei ATL-Patienten gefunden wurden. Die Viren seien nur imstande, reife T-Zellen, aber nicht B-Zellen zu infizieren.

4.4.5 Epidemiologie des ATL- bzw. HTLV

4.4.5.1 Epidemiologie in Japan

Die Adulte T-Zell-Leukämie - ATL - ist in Südwest-Japan, besonders in Nagasaki, in Kyushu, aber auch im südlichen Teil von Shikoku und der Kii-Halbinsel im Pazifischen Ozean anzutreffen.

Interessant ist, daß es sich bei diesen Gebieten nicht um die momentanen Wohnorte der an ATL-Erkrankten handelt, sondern um die Geburtsorte (109, 121, 126, 140, 205, 263, 277).

Diese "endemischen Areale" der ATL sind im Winter warm und im Sommer feucht. Die größte Häufigkeit der Erkrankung ist im August.

Bei HANAOKA (109) liegen diese Geburtsorte in unterpopularisierten Gebieten. Nach ICHIMARU et al. (126) sei das Leben der Erkrankten im Erwachsenenalter sicherlich unterschiedlich gewesen. So könne die Infektion nur in der Kindheit stattgefunden haben.

HINUMA (121) berichtet in einer Untersuchung von Patienten im Alter von 6 - 80 Jahren in den ATLV'-endemischen Bezirken, daß die Häufigkeit der serumpositiven Individuen mit zunehmendem Alter ansteigt. Im Norden Japans seien kaum ATL-Patienten anzutreffen.

4.4.5.2 Epidemiologie in Amerika

In Amerika findet man bei jungen männlichen Schwarzen, die im Südosten der USA oder aber in der Karibik geboren sind, die mit der ATL zu vergleichenden aggressiven Verlaufsform der Erkrankung. Die Patienten sind generell jünger als in Japan. Der Beginn der Erkrankung ist akut mit der schnellen Entwicklung von Hauterscheinungen und einer Hypercalcämie (26, 40, 46, 70, 91, 220).

BLATTNER et al. (27) sehen eine Dominanz der Erkrankung bei Frauen.

BLAYNEY et.al. (28) berichten über 13 Patienten - Schwarze und Weiße - aus mehreren Teilen der USA und aus Südamerika.

Nach MARKHAM et al. (169) ist die TLCL in mehreren Teilen der Welt anzutreffen und nach GALLO und REITZ (90) wäre es eine Vereinfachung zu behaupten, die TLCL käme nur bei Schwarzen vor oder bei den Japanern.

4.4.6 Übertragung des Virus

HTLV ist kein endogenes Virus, sondern durch eine Infektion erworben. Das Virus ist nicht besonders virulent. Für die Transmission wird ein intimer Zell-zu-Zell-Kontakt benötigt. Als Infektionsquelle werden Insekten vermutet, ebenso intimer sexueller Kontakt sowie Bluttransfusionen (27, 46, 70, 89, 90, 126, 196, 220).

In Japan nimmt ICHIMARU et al. (126) eine Infektion in frühester Kindheit an - durch den Kontakt zwischen Mutter und Kind. Nach einer langen Latenzzeit komme es zur Manifestation der Erkrankung.

HINUMA (121) vermutet ebenso eine Infektion durch die Übertragung von Mutter und Kind, aber auch von Eheleuten. Viele Bluttransfusionen seien in der Krankengeschichte zahlreicher Patienten anzutreffen.

In Hinsicht der speziellen geographischen Verteilung von ATL-Erkrankten und des charakteristischen Klimas zieht TAJIMA et al. (250) in Erwägung, daß - ähnlich der Filariasis - auch hier die Übertragung durch Moskitos geschieht.

MIYOSHI et al. (177) und MIYOSHI et al. (178) sehen japanische Affen als mögliche Infektionsquelle an.

4.4.7 Antikörper gegen Adult T-cell leukaemia virus und Human T-cell leukaemia virus

In den endemischen südwest-japanischen Gebieten sind nicht nur die ATL-Patienten ATLA-positiv (109, 121, 126, 140, 175, 277) sondern auch die gesunden Verwandten der Erkrankten und die gesunden Normalpersonen aus diesen Bevölkerungskreisen. Gemeinsame Untersuchungen von Japanern sowie Amerikanern ergaben, daß über 90 % der japanischen Patienten mit ATL Antikörper gegen HTLV besaßen (27, 70, 90, 91, 205, 220).

Das gleiche Ergebnis zeigte sich bei 25 % der gesunden Verwandten und auch bei 12 % der gesunden Bevölkerung in den endemischen Gebieten (27, 70, 91, 205).

Ähnliche Ergebnisse zeigten sich bei der T-Zell-Lymphosarkom-Zell-Leukämie in Amerika (26, 27, 40, 46, 89, 131, 169, 196, 204).

PANDOLFI et al. (199) untersuchten 10 Patienten mit TLCL in Italien. Keiner dieser Patienten besaß Antikörper gegen HTLV. Das Fehlen der HTLV-Antikörper im Serum dieser Patienten sei hilfreich, um die Fälle aus Europa von dem "echten" ATL zu unterscheiden.

4.4.8 Kutane T-Zell-Lymphome und ATL- bzw. HTLV

Die Rolle des HTLV bei kutanen T-Zell-Lymphomen bleibt unklar, obgleich das Virus von POIESZ et al. (203) aus den T-Lymphozyten eines Patienten mit MF und 1981 von einem Patienten mit einem Sézary-Syndrom isoliert wurde.

Nach HANAOKA (108) waren Patienten mit T-Zell-Lymphomen, aber auch mit nichtmalignen Erkrankungen in endemischen Gebieten HTLV-positiv, nach KINOSHITA et al. (140) wiesen 23 der ATL-Patienten Antikörper gegen HTLV auf, 9 von 12 Patienten mit malignen T-Zell-Lymphomen und 2 MF-Patienten, ebenfalls in endemischen Gebieten. Ferner berichten YUNOKI et al. (277), daß alle 33 an ATL Erkrankten positiv waren, 43 von 47 Patienten mit malignen T-Zell-Lymphomen, 4 von 7 Hodgkin-Patienten und alle 5 MF-Patienten.

GALLO und REITZ (90) vermuten das HTLV mehr in der klassischen MF und dem Sézary-Syndrom, weil HTLV aus den Lymphozyten der Patienten CR und MB isoliert worden waren. HTLV infiziere nur reife T-Zellen; noch seien sie nicht nachweisbar in B-Zellen oder Fibroblasten. So sei es möglich, daß HTLV bei anderen, auch einigen nicht-neoplastischen, Erkrankungen gefunden werden kann.

Nach POSNER et al. (207) wurden Antikörper gegen HTLV bei den meisten Patienten mit CTCL nicht gefunden, was aber nicht heiße, daß bei den Patienten eine Infektion mit HTLV nicht stattgefunden habe.

Nach BLATTNER (26) war nur ein Fall einer MF aus dem endemischen Gebiet der Karibik HTLV-negativ. Serologische Daten von vielen MF- bzw. Sézary-Syndrom-Patienten in den USA als auch in United Kingdom bestätigen das Fehlen von HTLV in den meisten Fällen von MF. B-Lymphome waren ebenfalls negativ.

Obgleich es sich bei 1/3 der serologischen Untersuchungen um Patienten mit CTCL im fortgeschrittenen Stadium gehandelt habe, seien keine positiven Seren gefunden worden. Seren von anderen T-Zell-Erkrankungen seien positiv gewesen, er räumt aber ein, daß es nicht klar sei, ob diese Fälle nicht fehldiagnostiziert worden waren und sie nicht zu den ATL gehören.

Bei BLATTNER et al. (27) läßt das Fehlen von nachweisbaren Antikörpern gegen HTLV in den meisten

CTCL-Patienten vermuten, daß HTLV nicht mit der klassischen Form der CTCL verbunden ist.

LANGE-WANTZIN et al. (151) untersuchten insgesamt 68 Patienten mit MF, Sézary-Syndrom und lymphomatoider Papulose. 10 Patienten zeigten Antikörper, davon 2 von 4 MF-Patienten im Stadium III, 7 von 40 MF-Patienten im Stadium I und 1 von 4 lymphomatoider Papulosen.

VON DER HELM et al. (117) untersuchten insgesamt 43 Lymphom-Patienten, 20 Ekzem- und 14 Lues-Patienten. Antikörper gegen HTLV wiesen auf: 1 MF-Patient, 1 Patient mit lymphomatoider Papulose, 1 Patient mit einem hochmalignen, kutanen B-Zell-Lymphom und 2 Lues-Patienten.

Nach HINUMA (121) zeigte keiner der 12 CTCL-Patienten (davon 10 MF und 2 Sézary-Syndrom) in ATL-non-endemischen Gebieten Antikörper, woraus er schließt, daß ATL keine Beziehung zu CTCL hat. Andererseits wiesen 6 von 9 Patienten mit CTCL im ATL-endemischen Gebiet Antikörper auf. So ist nach ihm ATL nicht mit dem CTCL verbunden, obgleich POIESZ et al. (203, 204) HTLV bei einem Patienten mit CTCL isolierten.

Obgleich HTLV von Patienten mit CTCL isoliert wurde - eine Erkrankung, die anders verläuft als ATL oder TLCL - und obgleich Antikörper in diesen Serien gefunden wurden, sind nach ROBERT-GUROFF et al. (220) die meisten CTCL-Patienten HTLV-negativ. Einige der HTLV-positiven CTCL-Patienten mögen eine Erkrankung mehr dem ATL verwandt haben, die nur wenig in den USA diagnostiziert worden sei. Noch stünden Beweise für die Verbindung von HTLV mit CTCL aus.

GALLO et al. (91) fanden von 251 serologischen Untersuchungen 2 CTCL-Patienten HTLV-positiv. Die zwei Seren stammten von Patienten in fortgeschrittenem Stadium. Ein Patient war ein 28-jähriger Schwarzer aus Alabama, aus dessen Lymphozyten erstmals das HTLV isoliert wurde, im Stadium IV der MF. Dieser Fall sei atypisch gewesen und als eine Variante der d'emblée diagnostiziert worden. Der zweite war ein 50-jähriger Weißer mit typischem Sézary-Syndrom.

4.4.9 Etablierung von Zell-Linien

1977 beschrieben UCHIYAMA et al. (263) das klinische Bild und die haematologischen Befunde der Adult-T-Cell-Leukämie anhand von 16 Fällen und erwähnten als wichtigen Faktor die Möglichkeit einer viralen Infektion. Immer mehr Wissenschaftler kamen in Japan zu dieser Ansicht, weil sie annahmen, daß die menschliche Leukämie vielen animalischen Leukämien, die durch Viren induziert werden, ähnlich sein könnte, und die ATL gehäuft in Südwest-Japan vorkommt wie das Burkitt-Lymphom in Afrika, das durch das Epstein-Barr-Virus entsteht.

1980 gelang es dem Japaner MIYOSHI (173), die T-Zell-Linie MT-1 von einem Patienten mit ATL zu kultivieren ohne Nachweis von Viren. Die Mehrheit der Zellen bildete mit Schafer erythrozyten E-Rosetten. Zur Herstellung von Antiserum wurden Kaninchen zweimal in 14-tägigem Abstand damit i.v. injiziert, worauf nach einer Woche eine Blutung aufgetreten sei, deren Ursache und Lokalisation dem Text nicht zu entnehmen war.

1982 konnten MIYOSHI et al. (175) das ATL-Virus aus 4 Zell-Linien (MT-1 bis MT-4) durch Kokultivierung von ATL-Zellen und humanen Nabelschnurblut-Lymphozyten mikroskopisch nachweisen, die besonders im extrazellulären Raum anzutreffen waren, einen Durchmesser von 80-150 nm und die Morphologie von reifen C-Typ-Viruspartikel aufwiesen. Die Zell-Linien MT-1 bis MT-3 waren - in neugeborene, immunsupprimierte Hamster implantiert - tumorauslösend.

HANAOKA (109) berichtet von der mit IUdR (5-Iodo-2'-deoxyuridine) behandelten MT-1 - Linie, die C-Partikel des Retrovirus und reverse Transkriptase enthält.

Nach GALLO und REITZ (90) sowie ESSEX (70) sind die Zell-Linien HUT 102 und CTCL 3 mit der MT-1-Zell-Linie der Japaner aufgrund des klinischen Bildes und aufgrund der Beschaffenheit des Virus sowie das Vorhandensein von Antikörpern gegen HTLV, die alle an ATL Erkrankten aufwiesen, miteinander verwandt oder sogar identisch.

Auch MIYOSHI et al. (179) sahen die Virus-Partikel morphologisch identisch mit den ATL, als er die Transformation von Kaninchen-Lymphozyten mit T-Zell-Leukämie-Viren durchführte.

In Amerika gelang es zum ersten Male POIESZ et al. (203), mit Hilfe der Zell-Linien HUT 102 und CTCL 3 unter Verwendung des T-cell-growth factors (TCGF) Virus-Partikel elektronenmikroskopisch nachzuweisen.

Sowohl reife sowie unreife extrazelluläre Viruspartikel konnten mit Hilfe der Dunnschnitt-Elektro-nenmikrographie gefunden werden, aber keine intra-zellulären Viruspartikel.

Das Material entstammt einer Lymphknoten-Biopsie des Patienten C.R., einem 28-jährigen Schwarzen, mit der Diagnose Mycosis fungoides (Mai 1978). Im Juli 1977 waren Hautknötchen disseminiert über den ganzen Körper aufgetreten. Blut, eine Haut- und Lymphknoten-sowie eine metatarsale Knochenbiopsie zeigten maligne konvolutierte T-Zellen. Behandlung mit Ganzkörperbestrahlung in Kombination mit Chemotherapie. Daraufhin komplette Remission. Januar 1979 erneutes Auftreten der Erkrankung mit systemischer Beteiligung. Wiederum Remission nach Behandlung mit Zytostatika. Mai 1979 erneute stationäre Aufnahme wegen einer Pneumonie. Etablierung einer zweiten T-Zell-Linie - CTCL 3. Bald darauf traten Lungeninfiltrationen und Hirnläsionen auf, woran er im August 1979 verstarb.

Die Zell-Linie CTCL 2 stammt von einem Patienten (M.B.) mit einem ATL-gleichenden Sézary-Syndrom. Auch diese Zell-Linie proliferierte T-cell-growth factor-unabhängig (26, 89, 196, 204, 216, 220).

Bei keinem dieser Autoren ist etwas über das klinische Bild des Patienten M.B. zu erfahren, nur GALLO et al. (93) berichten, daß es sich um eine Schwarze mittleren Alters aus New York City gehandelt habe, die aber ursprünglich aus der Karibik stammte, mit dem Bild einer aggressiven Variante eines Sézary-Syndroms.

5 AUSBLICK

Schon um die Jahrhundertwende wurde diskutiert, daß Onkoviraviren in der Ätiologie von Malignomen eine Rolle spielen könnten, da fast in allen Tierarten animalische Tumorstoffe nachgewiesen werden konnten, z.B. 1908 das Hühner-Leukose-Virus bei Mäusen durch ELLERMANN und BANG, 1936 das Mamma-Tumorstoff-Virus bei Mäusen durch BITTNER und 1951 das Mause-Leukämie-Virus durch GROSS (zit. nach 86).

Schon lange wurde die Vermutung zur Virusätiologie von malignen Lymphomen und Leukämien ausgesprochen (2, 15, 73, 104, 105, 148, 211, 262) bis der Nachweis erbracht werden konnte (63, 135, 188, 240, 258).

In den Jahren von 1980 bis 1982 konnte sowohl in Japan als auch in Amerika mit Hilfe von Langzeit-Zell-Linien das Retrovirus ATL- bzw. HTLV isoliert werden (109, 174, 175, 203). Wichtig war mit Hilfe von biochemischen Untersuchungen die Entdeckung der reversen Transkriptase und der 70 S RNA (87, 90, 114, 135, 145, 184, 188, 196, 213, 216).

KUSHNITZKY (148) und STRATTON (247) nahmen für die Mycosis fungoides ein virales Agens an, GERLACH (98) und APLAS (6, 7, 8) sahen Elementarkörper, die einem Virus entsprechen könnten. 1963 erbrachten OPPANGS und STÜTTGEN (194) den Nachweis zytoplasmatischer Einschlüsse. 1979 entdeckten VAN DER LOO et al. (1960) C-Typ-Virus-Partikel in den Langerhans-Zellen bei der MF. 1980 waren es POIESZ et al. (203), die mit Hilfe von Zell-Linien HUT 102 und CTCL 3 das Retrovirus HTLV isolierten.

Die Rolle des ATL- bzw. HTLV bei kutanen T-Zell-Lymphomen bleibt ungeklärt. Zwar ist das HTLV 1980 (203) von einem Patienten mit MF und 1981 (131) von einem Patienten mit einem Sézary-Syndrom isoliert worden, aber es habe sich um eine atypische MF und eine aggressive Variante des Sézary-Syndroms gehandelt, so daß angenommen werden kann, daß diese Erkrankung sehr der Adulten T-Zell-Leukämie (ATL) - wie sie in Japan anzutreffen ist - ähnlich war. Andere Autoren (26, 27, 28, 207, 220) konnten bei den kutanen malignen T-Zell-Lymphomen keine Antikörper finden mit der Folgerung, daß das ATL- bzw. HTLV mit der klassischen Form der Mycosis fungoides und dem Sézary-Syndrom nicht verbunden ist.

Hingegen fanden LANGE-WANTZIN et al. (151) Antikörper gegen HTLV bei MF-Patienten und auch bei Patienten mit lymphomatoider Papulose, ebenso konnten auch im eigenen Patientengut bei insgesamt 43 untersuchten Patienten mit unterschiedlichen Diagnosen (B-Zell-Lymphom, lymphomatoide Papulose, Lues) Antikörper nachgewiesen werden.

So ist anzunehmen, daß zwar theoretisch gewisse Anhaltspunkte für die Virusätiologie bei den kutanen malignen Lymphomen - besonders der Mycosis fungoides - bestehen, aber aufgrund der ätiopathogenetischen Überlegungen unter Berücksichtigung der Virusgenese aus der Literatur und unter Berücksichtigung eigener Untersuchungen das HTLV-I bei der Mycosis fungoides, dem Sézary-Syndrom und der Pagetoiden keine Rolle spielt.

Dennoch kann die Diskussion über die Retroviren nicht als abgeschlossen betrachtet werden.

Zu diskutieren ist, daß nur ein Teil der T-Zell-Lymphome ätiopathogenetisch mit den Retroviren assoziiert werden kann und daß andere Erkrankungen (wie B-Zell-Lymphom, lymphomatoide Papulose und Lues) Antikörper gegen ATLV aufwiesen. Schließlich wäre noch ein durch Infekte oder Umwelteinflüsse, denen wir heute ausgesetzt sind, verändertes Immunsystem zu überlegen, das eine gewisse Empfänglichkeit für Retroviren darstellt.

Die malignen kutanen Lymphome stellen eine Gruppe neoplastischer proliferativer Erkrankungen dar, wobei es unklar ist, ob es sich bei diesen um primär entzündlich-granulomatöse Veränderungen oder aber um einen primär neoplastischen Prozeß handelt.

Animalische Retroviren sind im Tierreich weit verbreitet und werden als Erreger von Leukämien und Lymphomen angesehen. Von einigen Retroviren ist bekannt, daß sie einen Tropismus für T-Lymphozyten besitzen.

Mit der Entdeckung der humanen T-Zell-Leukämie-Viren - den ATL- bzw. HTL-Viren - gelang der Nachweis menschlicher Retroviren. Viele Isolierungen mit Hilfe von Zell-Linien aus Lymphozyten von Patienten mit malignen Lymphomen ließen auf einen Zusammenhang der Erkrankungen und einer Infektion mit diesem Virus schließen.

Bei den primären Lymphomen der Haut handelt es sich in der überwiegenden Zahl um T-Zell-Lymphome. Prototyp dieser Krankheitsgruppe ist die Mycosis fungoides, der andere kutane T-Zell-Lymphome, wie das Sézary-Syndrom und die pagetoide Retikulose nahestehen.

Ätiologisch und pathogenetisch sind seit der Erst-darstellung des Krankheitsbildes am Beginn des 19. Jahrhunderts durch ALIBERT zahlreiche Hypothesen verfolgt worden.

Es war das Ziel der vorliegenden Arbeit, die ätiopathogenetischen Überlegungen und Untersuchungen über die kutanen T-Zell-Lymphome unter besonderer Berücksichtigung der Virusgenese (ATLV/HTLV-I) aus der Literatur zusammenzutragen und unter Berücksichtigung eigener Untersuchungen zum Nachweis von ATLV-I - Antikörpern bei Patienten mit kutanen T-Zell-Lymphomen und bei Kontrollpersonen kritisch zu werten.

Schon lange wurden Vermutungen und Hypothesen zur Virusätiologie von malignen Lymphomen aufgestellt (2, 15, 73, 104, 105, 148, 211, 262). 1958 wurden erstmals humane Virus-Partikel durch DMOCHOWSKI (63) entdeckt. SEMAN und SEMAN (240) berichten 1968 über den elektronenmikroskopischen sowie serologischen Nachweis von Viren bei Patienten mit Leukämien und Lymphomen, WAARNER et al. (268) erbringen elektronenmikroskopisch sowie biochemisch den Nachweis von Retroviren bei malignen Lymphomen. 1980 waren es POIESZ et al. (203) in den USA und MIYOSHI (174) im gleichen Jahre in Japan mit Hilfe von Langzeit-Zell-Linien das Retrovirus HTLV bzw. ATLV isolieren konnten.

Wichtig waren die biochemischen Untersuchungen mit der Entdeckung der reversen Transkriptase und der 70 S RNA, die die Vermutung aussprachen, daß hier eine virale Ätiologie infrage kommt (87, 90, 114, 135, 145, 184, 188, 196, 213, 216).

Bei der Mycosis fungoides diskutierte APLAS (9) seine elektronenmikroskopischen Beobachtungen.

Im gleichen Jahr erbringen ORFANOS und STÜTTGEN (194) den Nachweis zytoplastischer Zelleinschlüsse viraler Art bis VAN DER LOO et al. (160) C-Partikel in den Langerhans-Zellen bei Patienten mit MF und auch beim Sézary-Syndrom entdeckten. 1980 waren es POIESZ et al. (203), die aus den Zellen von einem MF- und einem Sézary-Patienten das HTLV-Virus isolieren konnten.

Um weiteren Aufschluß über die ätiopathogenetische Bedeutung von Retroviren bei kutanen Lymphomen zu erhalten, wurden von mir mit Hilfe des ELISA-Testes insgesamt 77 Seren von Patienten untersucht. Hierbei handelte es sich bei den 43 kutanen malignen Lymphomen um 6 B-Zell-Lymphome, 34 kutane T-Zell-Lymphome, davon 17 Patienten mit Mycosis fungoides und um 3 mit lymphomatoider Papulose. Außerdem wurden 30 Patienten mit Ekzemen und Psoriasis und 14 Lues-Patienten als Kontrollgruppe untersucht.

Bei den Untersuchungen konnte festgestellt werden, daß von 34 T-Zell-Lymphomen 1 Mycosis fungoides-Patient (3 %) gegen ATLTV positiv war, von 6 B-Zell-Lymphomen 1 (17 %), von 3 lymphomatoiden Papulosen 1 Patient (33 %) und 2 von 14 Lues-Patienten (14 %), wobei anzumerken ist, daß in Anbetracht der geringen Fallzahlen die Prozentwerte mit großem Vorbehalt aufzunehmen sind.

Die Rolle des ATL- bzw. HTLV bei kutanen Lymphomen bleibt ungeklärt, wenngleich bei eigenen Untersuchungen sowie bei durchgeführten Untersuchungen

in der Literatur (131, 203) der Nachweis von virus-assoziierten Antigenen an eine Virusätiologie denken läßt. Andere Autoren konnten bei kutanen malignen T-Zell-Lymphomen Antikörper nicht feststellen (26, 27, 28, 207, 220). Zwei Autoren (117, 151) wiesen Antikörper gegen HTLV nicht nur bei T-Zell-Lymphomen, sondern bei Patienten unterschiedlicher Diagnosen (B-Zell-Lymphom, lymphomatoide Papulose und Lues) nach.

7 L I T E R A T U R

- 1 ALIAGA A., Bombi J.A., Barbera E., Fortea J.M.:
Woringer-Kolopp Disease
Dermatologica 160: 45-56, 1980
- 2 ALLEN D.W., Cole P.:
Medical Progress, Viruses and Human Cancer.
N Engl J Med 286: 70-82, 1972
- 3 ALTMEYER L.:
Disseminierte Pagetoide Retikuloze? Mykosis
Fungoides?
Z Hautkr 56 (2) 63-74 1981
- 4 ANDERSON R.E., Li Y., Nishiyama H., Ishida K.:
Pathogenesis of Radiation-Related Leukaemia and
Lymphoma.
Lancet 1060-1062 1972
- 5 AOKI T., Miyakoshi H., Usuda Y., Chermann J.-C.,
Barré-Sinoussi, Ting R.C., Gallo R.C.:
Antibodies to HTLV I und III in Sera from Two
Japanese Patients, one with possible Pre-AIDS.
Lancet 936-937 1984
- 6 APLAS V.:
Experimentelle Untersuchungen zur Virusätiologie
der Mycosis fungoides.
Arch Klin Exp Dermatol 204: 93-102 1957
- 7 APLAS V.:
Tierexperimentelle Untersuchungen zur Virusätiologie
der Mycosis fungoides.
Arch Klin Exp Dermatol 204: 345-360 1957
- 8 APLAS V.:
Untersuchungen zur Histo- und Pathogenese der
Mycosis fungoides.
Arch Klin Exp Dermatol 204: 472-482 1957
- 9 APLAS V.:
Weiterer Beitrag zur Ätiologie der Mycosis fungoides.
Arch Klin Exp Dermatol 216: 63-70 1963
- 10 ARZT L., Zieler K.:
aus Die Haut und Geschlechtskrankheiten, II. Band,
Verlag Urban & Schwarzenberg, Berlin N 24, Wien IX,
1178 1935

- 11 ARZT L.:
Besteht die dermatologische Diagnose Mycosis
fungoides heute noch zu Recht?
Hautarzt 4: 91 1953
- 12 BADER J.P., Brown N.R., Bader A.V.:
Characteristics of Cores of Avian Leuko-sarcoma
Viruses
Virology 41: 718-728 1970
- 13 BALDA B.R., Hehlmann, R., Cho J.R., Spiegelmann S.:
Oncorna-virus like particles in human skin cancers
Proc Nat Acad Sci USA 72: 3697-3700 1975
- 14 BALTIMORE D.:
Viral RNA-depement DNA Polymerase
Nature 226: 1209-1210 1970
- 15 BAUER H.:
Zur Frage der Virusätiologie von Lymphomen und
Leukämien des Menschen.
Haematol Bluttransf 18: 1-15 1976
- 16 BAUMANN R.:
Ein Beitrag zur Klärung der Aetiologie der
Mycosis fungoides des Hundes
Zentralbl Bakteriol 138: 241-244 1937
- 17 BENNEK J.:
Mykosis fungoides, eine primär-neoplastische
Erkrankung?
Dermatol Wochenschr 153: 1209-1214 1967
- 18 BERARD C.W., Gallo R.C., Jaffe E.S., Green I.,
Devita V.T.:
Current Concepts of Leukemia and Lymphoma:
Etiology, Pathogenesis and Therapy
Ann Intern Med 85: 351-366 1976
- 19 BERNHARD W.:
The Detection and Study of Tumor Viruses with the
Electron Microscope
Cancer Res 20: 712-727 1960
- 20 BEUREY J., Weber M., Mazet J., de Ren G., Vaillant G.:
Association Maladie de Kaposi-Maladie de Hodgkin
Ann Dermatol Syphiligr 103: 151-159 1976

- 21 BEYLOT C., Beylot J., Veyret V., Bioulac P.,
Broustet A., Bauduceau B., Moretti G.:
Maladie de Kaposi et Lymphome Malin, Discussion
de cette association
Ann Dermatol Venereol 104: 817-823 1977
- 22 BIERMANN S.M.:
The Role of Immunologic Aberrations in the Patho-
genesis of Lymphoma
Arch Dermatol 97: 699-711 1968
- 23 BIGGAR R.J., Horm J., Fraumeni J.F., Greene M.H.,
Goedert J.J.:
Incidence of Kaposi's Sarcoma and Mycosis Fungoides
in the United States Including Puerto Rico, 1973-81
J Nat Cancer Inst 73: 89-91 1984
- 24 BIZZOZERO J., Johnson K.G., Ciocco A.:
Radiation-Related Leukemia in Hiroshima and
Nagasaki, 1946-1964
N Engl J Med 274: 1094-1101 1966
- 25 BLATTNER W.A., Dean J.H., Fraumeni J.F.:
Familial Lymphoproliferative Malignancy: Clinical
and Laboratory Follow-Up.
Ann Intern Med 90: 943-944 1979
- 26 BLATTNER W.A., Kalyanaraman V.S., Robert-Guroff M.,
Lister T.A., Galton D.A.G., Sarin P.S., Crawford M.H.,
Catovsky D., Greaves M., Gallo R.C.:
The Human Type C Retrovirus HTLV in Blacks from
the Caribbean Region and the Relationship to Adult
T Cell Leukemia/Lymphoma
Cancer 30: 257-264 1982
- 27 BLATTNER W.A., Blayney D.W., Robert-Guroff M.,
Sarngadharan M.G., Kalyanaraman V.S., Sarin P.S.,
Jaffe E.S., Gallo R.C.:
Epidemiology of Human T-Cell Leukemia/Lymphoma Virus
J infect diseases 147: 406-416 1983
- 28 BLAYNEY D.W., Jaffe E.S., Blattner W.A., Cossman J.,
Robert-Guroff M., Longo D.L., Bunn P.A., Gallo R.C.:
The Human T-Cell Leukemia/Lymphoma Virus Associated
With American Adult T-Cell Leukemia/Lymphoma
Blood 62: 401-405 1983
- 29 RODIN M.E., Chevrail M.L.:
Note sur un cocco-bacille isolé d'un cas de mycosis
fungoide
Bull Soc Fr Dermatol Syphiligr 33: 491-496 1926

- 30 BONAR R.A., Scerak L., Bolognesi D.P., Langlois A.J.,
Beard D., Beard J.W.:
Ribonucleic Acid Components of BAI Strain A (Myelo-
blastosis Avian Tumor Virus)
J Cancer Res 27: 1138-1154 1967
- 31 BOURLOND A., Delbrouck-Poot F., Philippart J.L.,
Bourlond-Reinert L.:
Lymphome épidermotrope type Woringer-Kolopp
Dermatologica 159: 101-114 1979
- 32 BRAATHEN L.R.:
Studies on human epidermal Langerhans cells
Br J Dermatol 103: 517-526 1980
- 33 BRAUN-FALCO O., Marghescu S., Wolff H.H.:
Pagetoid Reticulose
Hautarzt 24: 11-21 1973
- 34 BRAUN-FALCO O., Schmoeckel Ch., Burg G., Ryckmann P.:
Pagetoid Reticulosis - A further Case Report with a
Review of the Literature
Acta Derm Venereol (Stockh.) 59: 11-21 1979
- 35 BRAUN-FALCO O., Burg G.:
Maligne Lymphome der Haut
Internist 24: 306-320 1983
- 36 BRAUN-FALCO O., Plewig G., Wolff H.H.:
Maligne Lymphome der Haut
aus Dermatologie und Venerologie, Springer Verlag,
Berlin, Heidelberg, New York, Tokyo S. 927 1984
- 37 BREHMER-ANDERSON E.:
Mycosis fungoides and its Relation to Sézary's
Syndrome, Lymphomatoid Papulosis, and Primary
Cutaneous Hodgkin's Disease
Acta Derm Venereol (Suppl 75) (Stockh) 56: 1-142
1976
- 38 BRÜNAUER S.R.:
Über Granuloma fungoides der Haut und innerer Organe
und ein hierher gehöriges Krankheitsbild mit gelunge-
ner Übertragung auf Meerschweinchen
Acta Derm Venereol (Stockh) 6: 198-240 1925
- 39 BRYAN W.R., Dalton A.J., Rauscher F.J.:
The Viral Approach to Human Leukemia and Lymphoma:
Its Current Status
Progr Haematol 5: 137-179 1966

- 40 BUNN P.A., Schechter G.P., Jaffe E., Blayney D.,
Young R.C., Matthews M.J., Blattner W., Broder S.,
Robert-Guroff M., Gallo R.C.:
Clinical Course of Retrovirus-associated Adult
T-Cell Lymphoma in the United States
N Engl J Med 309: 257-264 1983
- 41 BURG G., Wolff H., Braun-Falco O., Marghescu S.:
Pagetoid Reticulosis - A Cutaneous T Cell Lymphoma
J Invest Dermatol 68: 249 1977
- 42 BURG G., Braun-Falco O.:
Cutaneous Lymphomas, Pseudolymphomas and Related Disorders
Springer-Verlag, Berlin, Heidelberg, New York,
Tokyo 1983
- 43 BUSNY N.:
Über die Verwandtschaft der Mycosis fungoides
und der Lymphogranulomatose
Virchows Arch 280: 626-639 1939
- 44 CAMERON O.J.:
Mycosis fungoides in mother and in daughter
Arch Dermatol 27: 232-236 1933
- 45 CANTWELL A.R.: Variably Acid-Fast Pleomorphic
Bacteria as a Possible Cause of Mycosis Fungoides
J Dermatol Surg Oncol 8: 203-212 1982
- 46 CATOVSKY D., Rose M., Goolden A.W.G., White J.M.,
Bourikas G., Brownell A.I., Blattner W.A., Greaves
M.F., Galton D.A.G., McCluskey D.R., Lampert I.,
Ireland R., Bridges J.M., Gallo R.C.:
Adult T-Cell Lymphoma-Leukaemia in Blacks from the
West-Indies
Lancet 639-643 1982
- 47 CHARLESWORTH M.E.N.:
Phenytoin-Induced Pseudolymphoma Syndrome
Arch Dermatol 113: 477-480 1977
- 48 CHEINGSONG-POPOV R., Weiss R.A., Dalgleish A.,
Tedder R.S., Jeffries D.J., Shanson D.C., Ferns R.B.:
Prevalence of Antibody to Human T-Lymphotropic Virus
Type III in Aids and Aids-Risk Patients in Britain
Lancet 1984
- 49 CHEUNG K.S., Smith R.E., Stone M.P., Joklik W.K.:
Comparison of Immature (Rapid Harvest) and Mature
Rous Sarcoma Virus Particles
Virology 50: 851-864 1972

- 50 CHU A.C., MacDonald D.M.:
Pagetoid reticulosis: a disease of histiocytic
origin
Br J Dermatol 103: 147-157 1980
- 51 CLENDENNING W.E.: Brecher G., van Scott E.J.:
Mycosis Fungoides
Arch Dermatol 89: 785-792 1964
- 52 CLEVELAND D.E.H.:
Diskussionsbemerkung zu F.A. Torrey
Arch Dermatol (Chicago) 60: 1046-1048 1945
- 53 COFFIN J.M., Temin H.M.:
Comparison of Rous Sarcoma Virus-Specific Deoxy-
ribonucleic Acid Polymerases in Virions of Rous
Sarcoma Virus and in Rous Sarcoma Virus-Infected
Chicken Cells
J Virol 7: 625-634
- 54 COHEN E.L.:
Woringer-Kolopp disease (Pagetoid reticulosis)
Clin Exp Dermatol: 447-451 1978
- 55 COLE H., Crump E.:
Report of two cases of idiopathic hemorrhagic
sarcoma (Kaposi) - the first complicated with
lymphatic leukemia
Arch Dermatol Syphilol 1: 283 1920
- 56 CYR D.P., Geokas M.C., Worsley G.H.:
Mycosis Fungoides
Arch Dermatol 94: 558-573 1966
- 57 DARIER J.:
Mykosis fungoides (Granuloma fungoides)
aus Grundriss der Dermatologie, Verlag Julius
Springer Berlin. S. 466-470 1913
- 58 DEGOS R.:
aus Dermatologie
Flammarion Médecine-Sciences, 20,
rue de Vaugirard, 75006 Paris S. 908-910 1953
- 59 DEGOS R., Touraine R.:
Mycosis fungoide et réticuloses cutanées
précédés de dermatoses chronique
Ann Dermatol 88: 705-706 1961

- 60 DEGREEF H., Hovoet C., Van Voten W.A., Desmet V.,
De Wolf-Peeters C.:
Woringer-Kolopp Disease - An Epidermotropic
Variant of Mycosis Fungoides
Cancer 38: 2154-2165 1976
- 61 DENEAU D.G., Wood G.S., Beckstead J., Hoppe R.T.,
Prince N.:
Woringer-Kolopp Disease (Pagetoid Reticulosis)
Arch Dermatol 120: 1045-1051 1984
- 62 DIGIOVANNA J.J., Safai B.:
Kaposi's Sarcoma - Retrospective Study of 90 Cases
with Particular Emphasis on the Familial Occurrence,
Ethnic Background and Prevalence of Other Diseases
Am J Med 71: 779-783 1981
- 63 DMOCHOWSKI L., Grey C.E.:
Studies on Submicroscopic Structure of Leukemias
of Known or Suspected Viral-Origin: a Review
Blood 13: 1017-1039 1958
- 64 DMOCHOWSKI L., Grey C.E., Sykes J.A., Shullenberger
C.C., Howe C.D.:
Studies on Human Leukemia
Proc Soc Exp Biol 101: 686-690 1959
- 65 DMOCHOWSKI L., Taylor H.G., Grey C.E., Dreyer D.A.,
Sykes J.A., Langford P.L., Rogers T., Shullenberger
C.C., Howe C.D.:
Viruses and Mycoplasma (PPL0) in Human Leukemia
Cancer 18: 1345-1368 1965
- 66 DVORAK R., Jänner M., Eckhard U.:
Veränderungen der Ultrastruktur menschlicher Ge-
schwülste durch Übertragung auf Labortiere
Arch Dermatol Forsch 247: 337-352 1973
- 67 ELLER J.J., Rein C.R.:
Mycosis fungoides, "a tumeur d'emblée solitaire"
Arch Dermatol 27: 807-811 1933
- 68 ERFLE V., Hehlmann R., Mellert W., Krüger G.,
Seifried E., Heimpel H., Rasokat H., Lechler E.,
Holzer E., Hellstern P., Köhler M., Goebel D.:
Prevalence of Antibodies to HTLV-III in AIDS Risk
Groups in West Germany
Cancer Res 45: 4627-4629 1985
- 69 ERIKSON R.L.:
Studies on the RNA from Avian Myeloblastosis Virus
Virology 37: 124-131 1969

- 70 ESSEX M.:
Adult T-Cell Leukemia-Lymphoma: Role of a Human
Retrovirus
JNCL 69: 981 1982
- 71 ETTINGER D.S., Humphrey R.L., Skinner M.D.:
Kaposi's Sarcoma Associated with Multiple Myeloma
Johns Hopkins Med J 137: 88-90 1975
- 72 FALKE D.:
Virologie
Süringer-Verlag Berlin, Heidelberg, New York 1977
- 73 FENDT H.:
Beiträge zur Kenntniss der sogenannten sarcoiden
Geschwülste der Haut
Arch Dermatol Syphilol 53: 213-240 1900
- 74 FEUERMANN E.J., Potruch-Eisenkraft S.:
Kaposi's Sarcoma
Dermatologica 146: 115-122 1973
- 75 FICHTELIUS K.E., Groth O., Lidén S.:
The Skin, a First Level Lymphoid Organ?
Int Arch Allergy 37: 607-620 1970
- 76 FISCHMANN A.B., Bunn P.A., Guccion J.G., Matthews
M.J., Minna J.D.:
Exposure to Chemicals , Physical Agents, and
Biologic Agents in Mycosis Fungoides and the
Sézary Syndrome
Cancer Treat Rep 63: 591-596 1979
- 77 FINCH S.C., Hoshino T., Itoga T., Ichimaru M.,
Ingram R.H.:
Chronic Lymphocytic Leukemia in Hiroshima and
Nagasaki, Japan
Blood 33: 79-86 1969
- 78 FRASER J.F.:
The Pathology of Mycosis Fungoides
Trans Sect Dermatol: 145-169 1917
- 79 FRASER J.F.:
The Interpretation of Mycosis fungoides as a
Variety of Lymphosarcoma
Arch Dermatol Syphilol 11: 425-445 1925
- 80 FRASER J.F., Schwartz H.J.:
Neoplastic Disease of the Reticulo-endothelial
System
Arch Dermatol Syphilol 33: 1-11 1936

- 81 FRESSEN O.:
Bemerkungen zur Nosologie der Mycosis fungoides
Hautarzt 6: 111-115 1955
- 82 GABRIEL H., Neuhold R.:
Ein Beitrag zum Mycosis-fungoides-Problem
Arch Dermatol Syphilol 196: 445-464 1953
- 83 GALLO R.C., Yang S.S., Ting R.C.:
RNA Dependent DNA Polymerase of Human Acute
Leukaemic Cells
Nature 228: 927-929 1970
- 84 GALLO R.C.:
Reverse Transcriptase, the DNA Polymerase of
Oncogenic RNA Viruses
Nature 234: 194-198 1971
- 85 GALLO R.C.:
RNA-Dependent DNA Polymerase in Viruses and
Cells: Views of the Current State
Blood 39: 117-137 1972
- 86 GALLO R.C., Ting R.C.:
Cancer Viruses
Critical Reviews in Clin Lab Sci: 403-438 1972
- 87 GALLO R.C., Gallagher R.E., Sarngadharan M.G.,
Sarin P., Reitz M., Miller N., Gillespie D.H.:
The Evidence for Involvement of Type C RNA Tumor
Viruses in Human Acute Leukemia
Cancer 34: 1398-1405 1974
- 88 GALLO R.C., Meyskens F.L.:
Advances in the Viral Etiology of Leukemia
and Lymphoma
Sem Haematol 15 (4): 379-398 1978
- 89 GALLO R.C., Poiesz B.J., Ruscetti F.W.:
Regulation of Human T-Cell Proliferation: T-Cell
Growth Factor and Isolation of a New Class of
Type-C Retroviruses from Human T-Cells
aus Haematology and Blood Transfusion 26,
S. 502-514, Springer-Verlag, Berlin, Heidelberg 1981
- 90 GALLO R.C., Reitz M.S.:
Human Retroviruses and Adult T-Cell Leukemia-
Lymphoma
JNCL 69: 1209-1214 1982

- 91 GALLO R.C., Kalyanaraman V.S., Sarngadharan M.G., Sliski A., Vonderheid E.C., Maeda M., Nakao Y., Yamada K., Ito Y., Gutensohn N., Murphy S., Bunn P.A., Catovsky D., Greaves M.F., Blayney D.W., Blattner W., Jarret W.F.H., zur Hausen H., Seligmann M., Brouet J.C., Haynes B.F., Jegasothy B.V., Jaffe E., Coatsmann J., Broder S., Fisher R.I., Golde D.W., Robert-Guroff M.: Association of the Human Type C Retrovirus with a Subset of Adult T-Cell Cancers
Cancer Res 43: 3892-3899 1983
- 92 GALLO R.C., Salahuddin S.Z., Popovic M., Shearer G.M., Kaplan M., Haynes B.F., Palker T.J., Redfield R., Oleske J., Safai B., White G., Foster P., Markham P.D.: Frequent Detection and Isolation of Cytopathic Retroviruses (HTLV-III) from Patients with AIDS and at Risk for AIDS
Science 224: 500-502 1984
- 93 GALLO R.C., Sarin P.S., Blattner W.A., Wong-Staal F., Popovic M.: T Cell Malignancies and Human T Cell Leukemia Virus
Sem Oncol 11: 12-17 1984
- 94 GAZZARD B.G., Farthing C., Shanson D.C., Lawrence A.G., Tedder R.S., Cheingsong-Popov R., Dalglish A., Weiss R.A.: Clinical Findings and Serological Evidence of HTLV-III Infection in Homosexual Contacts of Patients with AIDS and Persistent Generalised Lymphadenopathy in London
Lancet: 480-482 1984
- 95 GEERTS M.L., Kaiserling E., Kint A.: T-Cell Microenvironment in Wöringer-Kolopp's Disease aus Lymphoproliferative Diseases of the Skin S. 230-236, Springer Verlag, Berlin, Heidelberg, New York 1982
- 96 GELDERBLUM H., Özel M., Pauli G.: T-Zell-spezifische Retroviren des Menschen: Vergleichende morphologische Klassifizierung und mögliche funktionelle Aspekte
Bundesgesundhbl 28: 161-171 1985
- 97 GELMANN E.P., Popovic M., Blayney D., Masur M., Sidhu G., Stahl R.E., Gallo R.C.: Proviral DNA of a Retrovirus, Human T-Cell Leukemia Virus, in Two Patients with AIDS
Science 220: 862-864 1983
- 98 GERLACH F.: Nachweis von Mikromyceten in je einem Falle von Lymphogranulomatose und Mycosis fungoides
Krebsarzt 4: 107 1949

- 99 GERWIN B.I., Todaro G.J., Zeve V., Scolnick E.M.,
Aaronson S.A.:
Separation of RNA-dependent DNA Polymerase
Activity from the Murine Leukaemia Virion
Nature 228: 435-438 1970
- 100 GOOS M.:
Maligne Lymphome der Haut - Formale Genese, moderne
Klassifikationen, klinisches Erscheinungsbild
Hautarzt 32 (Suppl.V): 198-204 1981
- 101 GOUGEROT M.M., Burnier, Salmon M.J.:
Deux observations pour servir á la
discussion de la contagiosité du mycosis
fungoide
Soc Dermatol Syphiligr: 50-51 1931
- 102 GREENE M.H., Dalager N.A., Lamberg S.I.,
Argyropoulos C.E., Fraumeni J.F.:
Mycosis Fungoides: Epidemiologic Observations
Cancer Treat Rep 63: 597-606 1979
- 103 GREENE M.H., Pinto H.A., Kant J.A., Siler K.,
Vonderheid E.C., Lamberg S.I., Dalager N.A.:
Lymphomas and Leukemias in the Relatives of
Patients with Mycosis Fungoides
Cancer: 737-741 1982
- 104 GROSS L.:
Viral Etiology of Leukemia and Lymphomas
Blood 25: 377-381 1965
- 105 GROSS L.:
The Search for Viruses as Etiological Agents in
Leukemia and Malignant Lymphomas: The Role of
the Happy Accident and the Prepared Mind
Cancer Res 40: 3405-3407 1980
- 106 GROSSHANS E., Bonvalet D.:
Früherkennung der Mycosis fungoides
Hautarzt 32 (Suppl. V): 205-216 1981
- 107 HAHN B., Manzari V., Colombini S., Franchini G.,
Gallo R.C., Wong-Staal F.:
Common site of integration of HTLV in cells of
three patients with mature T-cell leukaemia-
lymphoma
Nature 303: 253-255 1983
- 108 HANAOKA M.:
Disease entity of Adult T cell leukemia:
Cytological aspects and geographic pathology,
Gann Monograph on Cancer Research, Adult T-Cell
Leukemia and related diseases
Jpn Scientif Soc Press: 1-12 1982

- 109 HANAOKA M.:
Progress in Adult T Cell Leukemia Research
Acta Path Jpn 32 (Suppl 1): 171-185 1982
- 110 HANEKE E., Tulusan H.:
Praemycosis fungoides unter dem histologischen
Bild der pagetoiden Retikulose Woringer-Kolopp
Hautarzt 28 (Suppl. II): 199-203 1977
- 111 HANEKE E., Tulusan A.H., Weidner F.:
Histological Features of "Pagetoid Reticulosis"
(Woringer-Kolopp) in Pre-Mycosis Fungoides
Arch Derm Res 258: 265-273 1977
- 112 HAYNES H.A., Van Scott E.J.:
aus Dermatology in General Medicine, S. 750-752
McGraw-Hill Book Company New York, St. Louis
San Francisco 1979
- 113 HAZEN P.G., Michel B.:
Hodgkin's Disease and Mycosis Fungoides in a
Married Couple
Dermatologica 154: 257-260 1977
- 114 HEHLMANN R.:
Zur viralen Karzinogenese beim Menschen
Fortschr Med 98 Nr. 38: 1473-1476 1980
- 115 HEHLMANN R., Schetters H., Kreeb G., Erfle V.,
Schmidt J., Luz A.:
RNA-Tumorviruses, Oncogeneses, and Their
Possible Role in Human Carcinogenesis
Klin Wochenschr 61: 1217-1231 1983
- 116 HEHLMANN R., Kreeb G., Erfle V., Piechowiak H.,
Krüger G., Goebel F.D.:
Antibodies to HTLV-III in patients with Acquired
Immunodeficiency or Lymphadenopathy Syndrome in
West Germany
Lancet 10: 1094 1984
- 117 v.d. HELM D., Wernicke D., Burg G., Kaudewitz P.,
Schürmann D., Braun-Falco O., Deinhardt F.:
HTLV-I-antibodies in patients with lymphoprolife-
rative diseases of the skin
Posterdiskussion am 24.11.1984, Posterplate: M. Goos,
Essen
- 118 v.d. HELM D.:
Retroviren in der Dermatologie
Hautarzt 37: 6-11 1986

- 119 HERZBERG J.J.:
Die moderne Auffassung der Mykosis fungoides
Dermatol Wochenschr 123: 155 1951
- 120 HERZBERG J.J.:
Die Stellung der Mykosis fungoides im Rahmen der
Retikulosen
Dermatol Wochenschr 140: 1230-1232 1959
- 121 HINUMA Y.:
Association of a Retrovirus (ATLV) with Adult T
Cell Leukemia: Review of Serologic Studies
Gann Monograph on Cancer Research 28: 211-218 1982
- 122 HOCKING W., Lazar G., Goldsmith M., Foreman S.:
Kaposi's Sarcoma Associated With Hairy Cell Leukemia,
Immune Thrombocytopenia, and Opportunistic Infection
Cancer 54: 110-113 1984
- 123 HOPSPU-HAVU V.K., Nikoskelainen J.:
Epstein-Barr Virus Antibody Titres in Mycosis fungoides
Acta Derm Venereol (Stockh) 52: 346-348 1972
- 124 HOSHINO T., Kato H., Finch S.C., Hrubec Z.:
Leukemia in Offspring of Atomic Bomb Survivors
Blood 30: 719-729 1967
- 125 HUNSMANN G., Schneider J., Bayer H., Kurth R.,
Werner A., Brede H.D., Erfle V., Mellert W., Brodt H.R.,
Bergmann L., Helm I., Scharrer I., Kreuz W.,
Berthold H., Wernet P., Schneider E.M., Schimpf K.,
Egli U., Bienzle U., Schmitz H., Kern P., Krüger G.,
Rasokat H., Lechler E., Seifried E., Hellstern P.,
Schneider W., Holzer E., Goebel F.D., Hehlmann R.:
Seroepidemiology of HTLV-III (LAV) in the Federal
Republic of Germany
Klin Wochenschr 63: 233-235 1985
- 126 ICHIMARU M., Knoshita K., Kamihira S., Yamada Y.,
Oyakawa Y., Amagasaki T., Kusano M.:
Familial Disposition of Adult T Cell Leukemia and
Lymphoma
Gann Monograph on Cancer Research 28: 185-193 1982
- 127 INGRAM J.T.:
Mycosis fungoides
Practitioner 177: 170-174 1956
- 128 JAFFEE H.W., Francis D.P., McLane M.F., Cabradilla C.,
Curran J.W., Kilbourne B.W., Lawrence D.N.,
Haverkos H.W., Spira T.J., Dodd R.Y., Gold J.,
Armstrong D., Ley A., Groopman J., Mullins J.,
Lee T.H., Essex M.:
Transfusion-Associated AIDS: Serologic Evidence of
Human T-Cell Leukemia Virus Infection of Donors
Science 223: 1309-1311 1984

- 129 JAWETZ E., Melnick J.L., Adelberg E.A.:
Medizinische Mikrobiologie.
Springer Verlag Berlin, Heidelberg, New York 1980
- 130 JONES R.R., Chu A.:
Pagetoid Reticulosis and Solitary Mycosis Fungoides
J Cutan Pathol 8: 40-51 1981
- 131 KALYANARAMAN V.S., Sarngadharan M.G., Bunn P.A.,
Minna J.D., Gallo R.C.:
Antibodies in human sera reactive against an
internal structural protein of human T-cell
lymphoma virus
Nature 294: 271-273 1981
- 132 KALYANARAMAN V.S., Sarngadharan M.G., Polesz B.,
Ruscetti F.W., Gallo R.C.:
Immunological Properties of a Type C Retrovirus
Isolated from Cultured Human T-Lymphoma Cells
and Comparison to Other Mammalian Retroviruses
J Virology 38: 906-915 1981
- 133 KALYANARAMAN V.S., Sarngadharan M.G., Robert-
Guroff M., Miyoshi I., Blayney D., Golde D.,
Gallo R.C.:
A New Subtype of Human T-Cell Leukemia Virus
(HTLV-III) Associated with a T-Cell Variant
of Hairy Cell Leukemia
Science 218: 271-272 1982
- 134 KAPLAN H.S., Goodenow R.S., Epstein A.L., Gartner S.,
Declève A., Rosenthal P.N.:
Isolation of a type C RNA virus from a established
human histiocytic lymphoma cell line
Proc Natl Acad Sci USA 74: 2564-2568 1977
- 135 KAPLAN H.S., Goodenow R.S., Gartner S., Bieber M.M.:
Biology and Virology of the Human Malignant Lymphoma
Cancer 43: 1-24 1979
- 136 KERDEL F.A., MacDonald D.M.:
Pagetoid Reticulosis
Arch Dermatol 120: 76-79 1984
- 137 KERL H.:
Sézary-Syndrom - Klinik und Histologie
Z Hautkr 55: 1269-1273 1980
- 138 KERL H.:
Das Sézary-Syndrom
Zentralbl Haut Geschlechtskr 144: 359-446 1981

- 139 KETRON L.W., Goodman M.H.:
Multiple Lesions of the Skin Apparently of Epithelial
Origin Resembling Clinically Mycosis Fungoides
Arch Dermatol Syphilol 24: 758-777 1931
- 140 KINOSHITA K., Kamihira S., Yamada Y., Amagasaki T.,
Ikeda S., Momita S., Ichimaru M.:
Adult T Cell Leukemia-Lymphoma in the Nagasaki
District
Gann Monograph on Cancer Research 28: 167-181 1982
- 141 KORTING G.W.:
Lymphoretikuläre Hyperplasien der Haut
(Pseudolymphome der Haut)
aus Dermatologie in Praxis und Klinik, Thieme Verlag
Stuttgart, New York, S. 39.57-39.66 1981
- 142 KORTING G.W.:
Retikulogranulomatosen
aus Dermatologie in Praxis und Klinik, Thieme Verlag
Stuttgart, New York, S. 39.29 1981
- 143 KRESBACH H., Kerl H.:
Kutane maligne Lymphome
Z Hautkr 55: 1260-1266 1980
- 144 KRÜGER G.R.F.:
aus "Klinische Immunpathologie"
Verlag W. Kohlhammer Stuttgart, Berlin, Köln, Mannheim
S. 364 ff 1985
- 145 KUFFE D., Peters W.P., Spiegelmann S.:
RNA Tumor Viruses and Human Lymphomas
Haematol Bluttr 14: 164-174 1974
- 146 KUNZE R., Jovaisas E., Falkenberg S., Marcus U.,
Bandmann J., Vettermann W., L'age-Steir J., Koch A.:
Ergebnisse klinischer und labormedizinischer
Untersuchungen an homosexuellen Männern im Rahmen
einer AIDS-Beratungsstelle
Bundesgesundheitsbl 27: 242-247 1984
- 147 KURTH R., Mikschy U., Tondera Chr., Lizonova A.,
Brede H.D., Helm E.B., Bergmann L., Frank H.,
Popovic M., Gallo R.C.:
HTLV-III-Infektionen bei Patienten mit AIDS und
Lymphadenopathie-Syndrom
Münch med Wschr 126: 1363-1368 1984
- 148 KUZNITZKY E.:
Über Lungenbefunde bei Mykosis fungoides und ihre
Bedeutung
Arch Dermatol Syphilol 123: 453-464 1916

- 149 L'AGE-STEHR J.:
Erworbene Immundefekte - eine neue Infektions-
krankheit AIDS (Acquired Immune Deficiency Syndrome)
Bundesgesundheitsbl 26: 93-100 1983
- 150 LANE C.G., Greenwood A.M.:
Lymphoblastoma (Mycosis Fungoides) and Hemorrhagic
Sarcoma of Kaposi in the Same Person
Arch Dermatol Syphilol 27: 643-657 1933
- 151 LANGE-WANTZIN G., Saxinger W.C., Woods A.,
Larsen J.K., Thomsen K., Gallo R.C.:
Human T-cell Leukemia Virus in Cutaneous T-cell
Lymphoma in Denmark
Acta Derm Venereol (Stockh) 64: 395-399 1984
- 152 LATOURETTE H.B.:
Induction of Lymphoma and Leukemia by diagnostic
and therapeutic Irradiation
Radiol Clin N Am VI: 57-61 1968
- 153 LE T., Franchimont C., Hermans J.F., Pierard G.E.;
Reaction of keratinocytes to epidermotropic
neoplastic lymphomonocytic cells
J Cut Pathol 8: 466-467 1981
- 154 LEIGHTON F.A., Peakall D.B., Butler R.G.:
Isolation of a T-Lymphotropic Retrovirus from a
Patient at Risk for Acquired Immune Deficiency
Syndrome (AIDS)
Science 220: 868-873 1983
- 155 LEVER W.F.:
Localized Mycosis Fungoides With Prominent
Epidermotropism
Arch Dermatol 113: 1254-1256 1977
- 156 LEVINSON W., Bishop J.M., Quintrell N., Jackson J.:
Presence of DNA in Rous Sarcoma Virus
Nature 227: 1023-1025 1970
- 157 LISI P.:
Investigation on Langerhans Cells in Pathological
Human Epidermis
Acta Derm Venereol (Stockh) 53: 425-428 1973
- 158 LÖHE H.:
Drüsenschwellung bei Mycosis fungoides
Arch Dermatol 131: 137-147 1920
- 159 LÖVGREN O., Westman C.:
On the Etiology of and the Supposed Relations between
Lymphogranulomatosis Maligna and Mycosis Fungoides
Acta med Scand 108: 387-397 1941

- 160 van der LOO E.M., van Muijen G.N.P., van Vloten W.A.,
Beens W., Scheffer E., Meijer C.J.L.M.:
C-Type Virus-Like Particles Specifically Localized
in Langerhans Cells and Related Cells of Skin and
Lymph Nodes of Patients With Mycosis Fungoides and
Sézary's Syndrome
Virchows Arch B Cell Path 31: 193-203 1979
- 161 van der LOO E.M.:
The presence of C-type virus-like particles in
Langerhans cells of patients with MF
Basic and Diagnostic Aspects of Cutaneous T-cell
lymphomas
Dutze Efficiency Bureau - Pijnacker: 149-151 1980
- 162 LUTZNER M.A., Jordan H.W.:
The Ultrastructure of an Abnormal Cell in Sézary's
Syndrome
Blood 31: 719 1968
- 163 LUTZNER M.A., Hobbs J.W., Horvath P.:
Ultrastructure of Abnormal Cells
Arch Dermatol 103: 375-386 1971
- 164 MacDONALD D.M.:
Pagetoid Reticulosis - A Problem of Histogenesis
aus Lymphoproliferative Diseases of the Skin,
Springer Verlag Berlin, Heidelberg S. 222-227 1982
- 165 MacKIE R.M.:
Initial Event in Mycosis Fungoides of the Skin is
Viral Infection of Epidermal Langerhans Cells
Lancet: 283-285 1981
- 166 MALKINSON F., Stone B.:
Kaposi Sarcoma, Lymphoblastoma and Herpes Zoster
Arch Dermatol 72: 79 1955
- 167 MANSELL P.W.A.:
Acquired Immune Deficiency Syndrome, Leading to
Opportunistic Infections, Kaposi's Sarcoma, and
Other Malignancies
Crit Rev Clin Sci 20: 191-203 1984
- 168 MARGHESCU S., Rudolph P.O.:
Pagetoide Retikulose
Z Hautkr 55: 1283-1287 1980
- 169 MARKHAM P.D., Salahuddin S.Z., Kalyanaraman V.B.,
Popovic M., Sarin P., Gallo R.C.:
Infection and Transformation of Fresh Human Ubilical
Cord Blood Cells by Multiple Sources of Human T-Cell
Leukemin-Lymphoma Virus (HTLV)
Br J Cancer 31: 413-420 1983

- 170 MARWICK C., Check W.A.:
Vergleich französischer und amerikanischer Virus-
isolate bei der AIDS-Ursachensuche
JAMA 8: 443-448 1984
- 171 MASCRET B., Gamby T., Maraninchi D., Gastaut J.A.,
Charpin J., Carcassonne Y.:
Association d'un sarcome de Kaposi et d'une leucémie
à tricholeucocytes
Presse Med 22: 1394 1984
- 172 MEAD J.H., Mason T.E.:
Lymphoma versus AIDS
AJCP: 546-547 1983
- 173 MEDENICA M., Lorinez A.L.:
Pagetoid Reticulosis (Woringer-Kolopp Disease)
Arch Dermatol 114: 262-268 1978
- 174 MIYOSHI I., Kubonishi I., Sumida M., Hiraki S.,
Tsubota T., Kimura I., Miyamoto K., Sato J.:
A Novel T-Cell Line Derived From Adult T-Cell
Leukemia
Gann 71: 155-156 1980
- 175 MIYOSHI I., Taguchi H., Fujishita M., Yoshimoto S.,
Kubonishi I., Ohtsuki Y., Shiraishi Y., Akagi T.:
Transformation of Monkey L-Lymphocytes with Adult-
T-Cell Leukaemia Virus:
Lancet: 1016-1017 1982
- 176 MIYOSHI I., Taguchi H., Kubonishi I., Yoshimoto S.,
Ohtsuki Y., Shiraishi Y., Akagi T.:
Type C Virus producing Cell Lines Derived from
Adult T Cell Leukemia
Gann Monograph on Cancer Research 28: 219-228 1982
- 177 MIYOSHI I., Yoshimoto S., Fujishita M., et al.:
Natural adult T-cell leukaemia virus infection in
Japanese monkeys
Lancet: 658 1982
- 178 MIYOSHI I., Fujishita M., Taguchi H., Niya K.,
Kabayashi M., Matsubayashi K., Miwa N.:
Horizontal transmission of adult T-cell leukaemia
virus from male to female Japanese monkey
Lancet 29: 241 1983
- 179 MIYOSHI I., Yoshimoto S., Taguchi H., Kubonishi I.,
Fujishita M., Ohtsuki Y., Shiraishi Y., Akagi T.:
Transformation of Rabbit Lymphocytes with T-Cell
Leukemia Virus
Gann 74: 1-4 1983

- 180 MONCORPS C.: Überimpfung von Mycosis fungoides-Material auf Meerschweinchen
Zentralbl Hautkr 33: 783 1930
- 181 MONCORPS C., Berger G.: Mycosis fungoides mit mykosiden Veränderungen im Gehirn und in den Gehirnnerven
Virch Arch path Anat 286: 157-166 1932
- 182 MONTAGNIER L., Goldé A., Vigier P.:
A Possible Subunit Structure of Rous Sarcoma Virus RNA
J gen Virol 4: 449-452 1969
- 183 MONTGOMERY H.:
Exfoliative Dermatitis and Malignant Erythroderma
Arch Dermatol Syphilol 27: 252-273 1933
- 184 van MUIJEN G.N.P., te Velde J., den Ottolander G.J., Brandt A., Koopman-Broekhuysen N., Schaberg A., Warnaar S.O.:
On the Presence of Reverse Transcriptase in Myelo- and Lymphoproliferative Disorders
Cancer 43: 1682-1688 1979
- 185 NAGAO S., Inaba S., Iijima S.:
Langerhans Cells at the Sites of Vaccinia Virus Inoculation
Arch Derm Res 256: 23-31 1976
- 186 NAGEL G.A., Nagel-Studer E., Seiler W., Hofer H.O.:
Malignant Lymphoma in four of five Siblings
Int J Cancer 22: 675-678 1978
- 187 NASEMANN T., Berber B.:
Möglichkeiten und Grenzen der Mikromorphologie bei der Klärung der Ätiologie von Hautkrankheiten
Hautarzt 14: 348-354 1963
- 188 Nature 240: Evidence of Human Cancer Viruses S. 74 1972
- 189 NIETHAMMER M.:
Beitrag zur Frage der Ätiologie und zur Therapie der Mycosis fungoides
Arch Dermatol Syphilol 179: 484-499 1939
- 190 NISHIYAMA H., Anderson R.E., Ishimaru T., Ishida K., Ii Y., Okabe N.:
The Incidence of Malignant Lymphoma and Multiple Myeloma in Hiroshima and Nagasaki Atomic Bomb Survivors
Cancer 32: 1301-1309 1973

- 191 NORRIS D.A.:
The pathogenesis of mycosis fungoides
Clin Exp Dermatol 6: 77-85 1981
- 192 NORRIS D.A., LeFeber W.P.:
Mycosis fungoides and the Sézary Syndrome
Year book of dermatology S. 9-79 1982
- 193 ORBANEJA J.G., Yus E.S., Diaz-Flores L., Huarte P.S.:
Cytology of the Mycosis Fungoides and the Sézary Syndrome
Br J Dermatol 87: 96-105 1972
- 194 ORFANOS C., Stüttgen G.:
Elektronenmikroskopische Beobachtungen bei der
Mycosis fungoides
Arch klin exp Dermatol 215: 438-460 1963
- 195 ORMSBY O.S.:
Mycosis fungoides
Arch Dermatol Syphilol 26: 530 1932
- 196 OROSZIAN S., Sarngadharan M.G., Copeland T.D.,
Kalyanaraman V.S., Gilden R.V., Gallo R.C.:
Primary structure analysis of the major internal
protein p24 of human type C T-cell leukemia virus
Proc nat Acad Sci USA 79: 1291-1294 1982
- 197 PALTAUF R., v. Zumbusch L.:
Mycosis fungoides der Haut und inneren Organe
Arch Dermatol Syphilol 18: 699-741 1913
- 198 PALTAUF R., Scherber G.:
Ein Fall von Mycosis fungoides mit Erkrankung von
Nerven und mit Lokalisation in den inneren Organen
Virch Arch 222: 9-27 1916
- 199 PANDOLFI F., Blattner W.A., de Rossi G.,
Semenzato G., Strong DM., Gallo R.C.:
T-Cell Leukaemia-Lymphoma Virus and Heterogeneity
of Chronic T-Cell Malignancies
Lancet: 1273 1982
- 200 PAULI G., Vettermann W., Marcus U., Jovaisas E.,
Koch M.A.:
Risikogruppen für AIDS
Münch med Wochenschr 127: 42-45 1985
- 201 PFREUNDSCHUH M., Diehl V.:
Das menschliche T-Leukämie-Virus und Onkogene
Münch med Wochenschr 126: 725-726 1984

- 202 PINKEL D.:
Leukaemia and Lymphoma Linked by Prior Social
Contact
Lancet: 393 1975
- 203 POIESZ B.J., Ruscetti F.W., Gazdar A.F., Bunn P.A.,
Minna J.D., Gallo R.C.:
Detection and isolation of type C retrovirus
particles from fresh and cultured lymphocytes
of a patient with cutaneous T-cell lymphoma
Proc Natl Acad Sci USA 77: 7415-7419 1980
- 204 POIESZ B.J., Ruscetti F.W., Reitz M.S., Kalyana-
raman V.S., Gallo R.C.:
Isolation of a new type C retrovirus (HTLV) in
primary uncultured cells of a patient with
Sézary T-cell leukaemia
Nature 294: 268-272 1981
- 205 POPOVIC M., Reitz M.S., Sarngadharan M.G., Robert-
Guroff M., Kalyanaraman V.S., Nakao V., Miyoshi I.,
Minowada J., Yoshida M., Ita Y., Gallo R.C.:
The virus of Japanese adult T-cell leukaemia is a
member of the human T-cell Leukaemia virus group
Nature 300: 63-66 1982
- 206 POPOVIC M., Sarngadharan M.G., Read E., Gallo R.C.:
Detection, Isolation, and Continuous Production of
Cytopathic Retrovirus (HTLV-III) from Patients with
AIDS and Pre-AIDS
Science 224: 497-502 1984
- 207 POSNER L.E., Robert-Guroff M., Kalyanaraman V.S.,
Poiesz B.J., Ruscetti F.W., Fossieck B., Bunn P.A.,
Minna J.D., Gallo R.C.:
Natural Antibodies to the Human T Cell Lymphoma
Virus in Patients with Cutaneous T Cell Lymphomas
J Exp Med 154: 333-346 1981
- 208 van der PUTTE S.C.J., van der Meer J.B.:
Mycosis fungoides: a morphological study
Clin Exp Dermatol 6: 57-76 1981
- 209 RAPP F., Reed C.L.:
The Viral Etiology of Cancer
Cancer 40: 419-429 1977
- 210 RAPPAPORT H., Thomas L.B.:
Mycosis Fungoides: The Pathology of Extracutaneous
Involvement
Cancer 34: 1198-1229 1974

- 211 RAUSCHER F.J., Carrese L.M., Baker C.G.:
Survey of Viral Oncology with Particular Reference
to Lymphomas
Cancer Res 26: 1176-1184 1966
- 212 REDMOND W.J., Rahbari H.:
Mycosis fungoides: A retrospective study
J Am Acad Dermatol 1: 431-436 1979
- 213 REITZ M.S., Polesz B.J., Ruscetti F.W., Gallo R.C.:
Characterization and distribution of nucleic acid
sequences of a novel type C retrovirus isolated
from neoplastic human T lymphocytes
Proc Natl Acad Sci USA 78: 1887-1891 1981
- 214 REITZ M.S., Polesz B.J., Ruscetti F.W., Gallo R.C.:
Characterization by Nucleic Acid Hybridization of
HTLV, a Novel Retrovirus from Human Neoplastic T-
Lymphocytes
Haematol Blood Transf 26: 515-516 1981
- 215 REVUZ J., Touraine:
Maladie de Woringer et Kolopp
Dermatologica 157: 377-385 1978
- 216 RHO H.M., Polesz B., Ruscetti F.W., Gallo R.C.:
Characterization of the Reverse Transcriptase from
a New Retrovirus (HTLV) Produced by a Human
Cutaneous T-Cell Lymphoma Cell Line
Virology 112: 355-360 1981
- 217 RIECKE E.:
Sarkoide Geschwülste
aus Lehrbuch der Haut- und Geschlechtskrankheiten
Verlag von Gustav Fischer, Jena S. 412-413 1912
- 218 RIGBY P.G., Pratt P.T., Rosenlof R.C., Lemon H.M.:
Genetic Relationships in Familial Leukemia and
Lymphoma
Arch Intern Med 121: 67-70 1968
- 219 ROBERT-GUROFF M., Ruscetti F.W., Posner L.E.,
Polesz B.J., Gallo R.C.:
Detection of the Human T Cell Lymphoma Virus p19
in Cells of some Patients with Cutaneous T Cell
Lymphoma and Leukemia using a Monoclonal Antibody
J Exp Med 154: 1957-1964 1981

- 220 ROBERT-GUROFF M., Kalyanaraman V.S., Blattner W.A., Popovic M., Sarngadharan M.G., Maeda M., Blaney D., Catovsky D., Bunn P.A., Shibata A., Nakao Y., Ito Y., Aoki T., Gallo R.C.:
Evidence for Human T Cell Lymphoma-Leukemia Virus Infection of Family Members of Human T Cell Lymphoma-Leukemia Virus Positive T Cell Leukemia-Lymphoma Patient
J Exp Med 157: 248-258 1983
- 221 ROBERT-GUROFF M., Safai B., Gelmann E.P., Mansell P.W.A., Groopman J.E., Sidhu G.S., Friedman-Kien A.E., Bayley A.C., Blaney D.W., Lange M., Guttermann J.W., Goedert J.L., Steigbigel N.H., Johnson J.M., Downing R., Gallo R.C.:
HTLV-I Specific Antibody in AIDS Patients and Others at Risk
Lancet: 128-130 1984
- 222 RÖCKL H., Metz J.:
Das Sézary-Syndrom, Geschichte, Klinik und nosologische Bedeutung
Hautarzt 32 (Suppl. V): 53-56 1981
- 223 ROSENTHAL S.K.:
Tuberkulinanergie bei Mycosis fungoides
Arch Dermatol Syphilol 154: 196-197 1928
- 224 ROSENTHAL C.J., Noguera C.A., Coppola A., Kapeler S.N.:
Pseudolymphoma with Mycosis Fungoides Manifestations, Hyperresponsiveness to Diphenylhydantoin, and Lymphocyte Desregulation
Cancer 49: 2305-2314 1982
- 225 ROWDEN G., Lewis M.G.:
Langerhans Cells: Involvement in the Pathogenesis of Mycosis Fungoides
Br J Dermatol 95: 665-672 1976
- 226 ROWDEN G., Lewis M.G., Sullivan A.K.:
Ia antigen expression on human epidermal Langerhans cells
Nature 268: 247-250 1977
- 227 RYAN E.A., Sanderson K.V., Barták P., Samman P.D.:
Can mycosis fungoides begin in the epidermis?
A hypothesis
Br J Dermatol 88: 419-429 1973
- 228 RYWLIN A.M., Recher L., Hoffman E.:
Lymphoma-like Presentation of Kaposi's Sarcoma
Arch Dermatol 93: 554-561 1966

- 229 SAFAI B., Miké V., Giraldo G., Beth E., Good R.A.:
Association of Kaposi's Sarcoma with Second Primary
Malignancies
Cancer 45: 1472-1479 1980
- 230 SALAHUDDIN S.Z., Markham P.D., Redfield R.R.,
Essex M., Groopman J.E., Sarngadharan M.G., McLane
M.F., Sliski A.:
HTLV-III in Symptom-Free Seronegative Persons
Lancet: 1418-1420 1984
- 231 SANDBANK M., Katzenellenbogen I.:
Mycosis Fungoides of Prolonged Duration in Siblings
Arch Dermatol 98: 620-627 1968
- 232 SARNGADHARAN M.G., Popovic M., Bruch L., Schüpbach J.,
Gallo R.C.:
Antibodies Reactive with Human T-Lymphotropic
Retroviruses (HTLV-III) in the Serum of Patients
with AIDS
Science 224: 506-508 1984
- 233 SCHIMPF, S.C., Brager D.M., Schimpff C.R.,
Comstock G.W., Wiernik P.H.:
Leukemia and Lymphoma Patients Linked by Prior Social
Contact
Ann Intern Med 84: 547-550 1976
- 234 SCHLOM J., Spiegelman S.:
Simultaneous Detection of Reverse Transcriptase and
High Molecular Weight RNA Unique to Oncogenic RNA
Viruses
Science 174: 840-843 1971
- 235 SCHMITT D., Thivolet J.:
Lymphocyte-Epidermis Interactions in Malignant
Epidermotropic Lymphomas: I. Ultrastructural Aspects
Acta Derm Venereol (Stockh) 60: 1-11 1980
- 236 SCHMOECKEL Ch., Braun-Falco O., Burg G.:
Die Pagetoide Retikulose - ein T-Zell-Lymphom?
Hautarzt 29 (Suppl. 3): 57-60 1978
- 237 SCHMOECKEL Ch., Burg G., Hoffmann-Fezer G., Wolff H.H.,
Braun-Falco O.:
Pagetoid Reticulosis - A rare Entity?
aus Lymphoproliferative Diseases of the Skin,
Springer Verlag Berlin Heidelberg. S 217-221 1982
- 238 SCHÜPBACH J., Popovic M., Gilden R.V., Gonda M.A.,
Sarngadharan M.G., Gallo R.C.:
Serological Analysis of a Subgroup of Human T-Lympho-
tropic Retroviruses (HTLV-III) Associated with AIDS
Science 224: 503-505 1984

- 239 SCHUPPLI R.:
Is Mycosis fungoides an 'Immunoma'?
Dermatologica 153: 1-6 1976
- 240 SEMAN G., Seman C.:
Electron-Microscopic Search for Virus Particles
in Patients with Leukemia and Lymphoma
Cancer 22: 1033-1045 1968
- 241 SHELLEY W.B.:
Familial Mycosis Fungoides Revisited
Arch Dermatol 116: 1177-1178 1980
- 242 SILBERBERG-SINAKIN, Thorbecke G.J., Baer R.L.,
Rosenthal S.A., Berezowsky V.:
Antigen-Bearing Langerhans Cells in Skin, Dermal
Lymphatics and in Lymph Nodes
Cellular Immunology 25: 137-151 1976
- 243 SOUTHAM C.M., Tanaka S., Arata T., Simkovic D.,
Miura M., Petropulos S.F.:
Enhancement of Responses to Chemical Carcinogens
by Nononcogenic Viruses and Antimetabolites
Progr exp Tumor Res 11: 194-212 1969
- 244 STANDAU H., Birke G.:
Ein Fall von Mykosis fungoides (bei Lues latens
seropositiva) mit röntgenologisch nachweisbaren
Lungengranulomen
Z Haut-Geschlechtskr 46,12: 379-386 1971
- 245 STEIGLEDER G.K.:
Zur Pathogenese der kutanen malignen Lymphome und
Pseudolymphome der Haut
Hautarzt 29 (Suppl. 3): 31-33 1978
- 246 STEIGLEDER G.K.:
Zur Pathogenese des kutanen malignen Lymphoms (CML)
Z Hautkr 53 (20): 719-726 1978
- 247 STRATTON E.K.:
Mycosis Fungoides
Arch Dermatol Syphilol 48: 179-187 1943
- 248 STÜTTGEN G. u. Meisterernst W.:
Mycosis fungoides aus Handbuch der Haut- und Geschlechts-
krankheiten, Ergänzungswerk Bd III/1
Springer Verlag Berlin, Göttingen, Heidelberg S. 715-838
1963
- 249 SYMMERS D.:
Mycosis Fungoides as a Clinical and Pathologic
Nonexistent
Arch Dermatol Syphilol 25: 1-5 1932

- 250 TAJIMA K., Tominaga S., Suchi T.:
Clinico-Epidemiological Analysis of Adult T Cell
Leukemia
Gann Monograph on Cancer Research 28: 197-210 1982
- 251 TAPPEINER J., Gschnait F.:
Diagnose, Differentialdiagnose und Therapie der
Mycosis fungoides
Hautarzt 27: 47-51 1976
- 252 TEDDER R.S., Shanson D.C., Jeffries D.J.,
Cheingsong-Popov, Dalgleish A., Clapham P.,
Nagy K., Weiss R.A.:
Low Prevalence in the UK of HTLV-I and HTLV-II
Infection in Subjects with AIDS, with Extended
Lymphadenopathy, and at Risk of AIDS
Lancet: 125-127 1984
- 253 TEMIN H.M.:
The Participation of DNA in Rous Sarcoma Virus
Production
Virology 23: 486-494 1964
- 254 TEMIN H.M., Mizutani S.:
RNA-dependent DNA Polymerase in Virions of Rous
Sarcoma Virus
Nature 226: 1211-1213 1970
- 255 TEMPLETON A.C.:
Studies in Kaposi's Sarcoma
Cancer 30: 854-867 1972
- 256 de-THÉ G., O'Connor T.E.:
Structure of a Murine Leukemia Virus after
Disruption With Tween-Ether and Comparison with
Two Myxoviruses
Virology 28: 713-728 1966
- 257 THULIN H.:
Immune Response to Primary Immunization with
Brucella Antigen in Mycosis Fungoides
Arch Dermatol Forsch 251: 311-315 1975
- 258 TODARO G.J., Gallo R.C.:
Immunological Relationship of DNA Polymerase from
Human Acute Leukaemia Cells and Primate and Mouse
Leukaemia Virus Reverse Transcriptase
Nature 244: 206-209 1973
- 259 TORIBIO J., Quinones A., Vigil T.R.:
Woringer-Kolopp Disease
Dermatologica 156: 283-291 1978

- 260 TORNACK J.H.:
Histologisch nachgewiesene Speicherung übereinstimmender kokkenähnlicher Gebilde in Endothelzellen von Haut, Schleimhaut und Lymphknoten bei Mycosis fungoides, Streptokokkensepsis, Scharlach und tierexperimentellen Streptokokkeninfektionen
Klin Wochenschr 26: 581-583 1942
- 261 TORNACK J.H., Klein H.:
Zur Frage des Erregers der Mycosis fungoides: Histologischer Nachweis von kokkenähnlichen Gebilden in Endothelzellen mycosider Infiltrate von Haut und Lymphknoten
Arch Dermatol Syphilol 182: 571-580 1942
- 262 TREBBIN H.:
Zur Pathogenese der Mycosis fungoides
Dtsch Med Wochenschr 96: 1732 1971
- 263 UCHIYAMA T., Yodoi J., Sagawa K., Takatsuki K., Uchino H.:
Adult T-Cell Leukemia: Clinical and Hematologic Features of 16 Cases
Blood 50: 481-491 1977
- 264 ULBRIGHT T., Santa Cruz D.J.:
Kaposi's Sarcoma: Relationship with Hematologic, Lymphoid, and Thymic Neoplasia
Cancer 47: 963-973 1981
- 265 VESPER L.J., Winkelmann R.K., Hargraves M.M.:
The Mycosis Fungoides Cell: the Skin Window in Mycosis Fungoides
Br J Dermatol 84: 54-65 1971
- 266 VIANNA N.J.:
Lymphoreticular malignancies as environmental disorders
aus: Lymphoreticular Malignancies- Epidemiologic and related aspects, Medical and Technical Publishing
Co LTD 1975, S. 1-132 1975
- 267 VOLDEN G., Thune P.O.:
Light sensitivity in mycosis fungoides
Br J Dermatol 97: 279-284 1977
- 268 WARNAAR S.O., te Velde J., den Ottolander G.J., Prins F., Mooren H., van Muijen G.N.P.:
Electron Microscopical and Biochemical Investigations on Retro Viruses in Spleen Tissue in Malignancy
J Cancer Res Clin Oncol 93: 137-147 1979

- 269 WEISS R.:
Retroviruses linked with AIDS
Nature 309: 12-13 1984
- 270 WERNICKE D., v.d.Helm K., Abb J., Eberle J.,
Zoulek G., Pleyl G., Deinhardt F., Riethmüller G.,
Ziegler-Heitbrock H.W.L., Rieber E.P., Braun-Falco O.,
Ring J., Brunner R., Piechowiak H.:
Antikörper gegen menschliches T-Zell-Leukämie-Virus
Typ III bei erworbenem Immundefekt-Syndrom und per-
sistierender Lymphadenopathie
Dtsch Med Wochenschr 45: 1709-1711 1984
- 271 WILE U.J., Knerler Ch.W.:
Mycosis Fungoides in Mother and in Daughter
Arch Dermatol 38: 939-942 1938
- 272 WINKELMANN R.K.:
T Cell Erythroderma (Sezary Syndrome)
Arch Dermatol 108: 205-206 1973
- 273 WOLF J.:
Discussion (idiopathic hemorrhagic sarcoma and
lymphatic leukemia)
Arch Dermatol Syphilol 48: 566 1943
- 274 WOLFF A.:
Mycosis fungoides
aus Haut- und Geschlechtskrankheiten
Verlag von Ferdinand Enke, Stuttgart, S. 69-70 1893
- 275 WOOD G.S., Deneau D.G., Miller R.A., Levy R., Hoppe R.T.,
Warnke R.A.:
Subtypes of Cutaneous T-Cell Lymphoma Defined by
Expression of Leu-I and Ia
Blood 59: 876-881 1982
- 276 WORINGER F., Kolopp P.:
Lésion Erythémato-Squameuse Polycyclique de L'Avant-
Bras Evoluant depuis 6 Ans chez un Garçonnet de 13
Ans
Ann Dermatol Venereol 10: 945-956 1939
- 277 YUNOKI K., Matsumoto M., Matsumoto T., Kikuchi H.,
Nomura K., Furusho H., Nishioka K., Hanada S.:
Adult T Cell Leukemia in Kagoshima: Its Clinical
Features and Skin Lesions
Gann Monograph on Cancer Research 28: 151-163 1982
- 278 ZANDER H.:
Infectious-Disease Hypothesis of Human Leukaemia
and Lymphoma
Lancet 1: 1136 1975

- 279 ZIELER K.:
 Mycosis fungoides
 aus Lehrbuch und Atlas der Haut- und Geschlechts-
 krankheiten
 Verlag Urban & Schwarzenberg Berlin, Wien
 S. 237-239 1924
- 280 v. ZUMBUSCH L.:
 Die sogenannten sarkoiden Geschwülste der Haut
 aus Die Haut- und Geschlechtskrankheiten
 J.F. Lehmanns Verlag München, S. 136-140 1935
- 281 ZURHELE E.:
 Kritischer Beitrag zur experimentellen Übertragung
 der Mycosis fungoides
 Dermatol Z 69: 65-84 1935
- C

Lebenslauf Dagmar Schürmann (geb. Kröner)

Am 9.5.1938 wurde ich als Tochter des selbständigen Kaufmanns Otto Kröner und seiner Ehefrau Johanna in Essen geboren. Im Jahre 1944 wurde ich in Essen-Steele eingeschult und besuchte dann ab 1950 die Mädchen-Realschule in Essen-Steele.

Von 1954 - 1956 absolvierte ich eine Anlernzeit als kaufm.-praktische Arzthilfe bei Herrn Dr. med. Pickenbrock, Facharzt für Röntgenologie, Mönchengladbach. Von 1956 1961 war ich als Stenotypistin in mehreren kaufmännischen Einrichtungen tätig, von 1961 - 1962 Englandaufenthalt zwecks Erlernung der englischen Sprache mit dem Abschluß des Lower Cambridge.

1962 bis 1970 Heirat und Geburt zweier Kinder.

1970 - 1972 machte ich das Abitur am Bischöflichen Abendgymnasium in Essen, 1972 - 1973 erfolgte Studium an der Pädagogischen Hochschule in Essen, 1973 - 1980 Studium der Humanmedizin in Bochum, Essen und Düsseldorf. Im Jahre 1980 erfolgte die letzte Ärztliche Prüfung und die Approbation.

Vom 1.11.1980 bis 31.12.1982 war ich als Assistenzärztin im St.-Josef-Krankenhaus, Fachklinik für Psychiatrie in Neuss beschäftigt, vom 1.1.1984 bis 30.4.1984 vorrübergehend als Assistenzärztin an der Dermatologischen Klinik der Universität München.

Seit dem 1.7.1984 bis 31.8.1986 war ich als Ltd. Ärztin der Sozialpsychiatrie beim Gesundheitsamt in Augsburg tätig.

